

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Cliovelle® 1 mg/0,5 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält: Estradiol 1 mg (als Estradiolvalerat) und Norethisteronacetat 0,5 mg. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 65,78 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weiß, runde, ebene Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonersatztherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren Menopause mindestens 1 Jahr zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cliovelle ist ein Arzneimittel, das für eine kontinuierliche, kombinierte Hormonersatztherapie bei Frauen mit intaktem Uterus bestimmt ist. Es wird jeden Tag eine Tablette, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit, ohne Unterbrechung eingenommen.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Der Wechsel zu einem Kombinationspräparat mit höherer Dosis sollte dann erwogen werden, wenn nach dreimonatiger Therapie keine zufriedenstellende Linderung der Symptome beobachtet wird.

Patientinnen mit Amenorrhoe, bei denen bisher keine Hormonersatztherapie durchgeführt wurde, oder Patientinnen, die bisher ein anderes kontinuierlich einzunehmendes Kombinationspräparat angewendet haben, können zu jedem beliebigen Zeitpunkt mit der Behandlung mit Cliovelle beginnen. Bei Patientinnen, die bisher ein anderes sequenziell einzunehmendes Präparat angewendet haben, beginnt die Behandlung direkt nach Ende der Abbruchblutung.

Falls die Patientin die Einnahme einer Tablette vergisst, kann sie diese innerhalb von 12 Stunden nach der gewöhnlichen Einnahmezeit nachholen. Anderenfalls muss die vergessene Tablette ausgelassen werden. Wenn die Einnahme einer Tablette ausgelassen wurde, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Durchbruch- und Schmierblutungen erhöht.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v.a. Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v.a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, s. Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v.a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
- Porphyrurie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt. Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung und Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer HRT ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie an den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren.

Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (s. „Brustkrebs“ weiter unten).

Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer

Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen HRT mit Cliovelle auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten, Abschnitt „Venöse Thromboembolie“)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten, Abschnitt „Endometriumhyperplasie und -krebs“)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Auftreten einer Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3) sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Cliovelle® 1 mg/0,5 mg Tabletten

**DR. KADE
BESINS**


Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative study (WHI-Studie) und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinomrisiko

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt. Einige weitere Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3–3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Opera-

tionen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT mit Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration von thyroxinbindendem Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder des T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Patientinnen, die eine Ersatzbehandlung mit Schilddrüsenhormon benötigen, sollten während einer HRT ihre Schilddrüsenfunktion regelmäßig untersuchen lassen, um sicherzustellen, dass die Schilddrüsenhormonspiegel im akzeptablen Bereich bleiben.

Estrogene können die Beschwerden eines Angioödems beeinflussen bzw. verschlimmern, insbesondere bei Frauen mit einem hereditären Angioödem.

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Cliovelle Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagen-Metabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des Blutungsmusters führen.

Arzneimittel, die die Aktivität von hepatischen mikrosomalen Enzymen hemmen, die Wirkstoffe wie beispielsweise Ketoconazol metabolisieren, können die Plasmakonzentration der Wirkstoffe in Cliovelle erhöhen.

Die gemeinsame Anwendung von Ciclosporin und Cliovelle kann infolge einer verringerten Metabolisierung von Ciclosporin

in der Leber zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Ciclosporin, Kreatinin und der Transaminasen führen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Lamotrigin mit oralen Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, wurde eine signifikante Verringerung der Plasmakonzentrationen von Lamotrigin beobachtet. Eine ähnliche Wechselwirkung mit Lamotrigin könnte auch unter einer Hormonersatzbehandlung mit Estradiol auftreten. Daher kann eine Anpassung der Dosis von Lamotrigin erforderlich sein, um das Auftreten von Krampfanfällen zu kontrollieren.

Einige Labortests können durch Estrogene beeinflusst werden, z.B. der Glucosetoleranztest oder Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Cliovelle ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Tritt unter der Einnahme von Cliovelle eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Klinische Daten über eine begrenzte Anzahl von Schwangerschaften weisen nicht auf schädliche Wirkungen von Norethisteron auf den Fötus hin. Nach höheren Dosen als üblicherweise in oralen Kontrazeptiva oder in HRT-Präparaten verwendet, wurde eine Vermännlichung weiblicher Feten beobachtet. Die Ergebnisse der meisten epidemio-

logischen Untersuchungen über eine vermeintliche Exposition des Fötus mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen zeigen bis heute keine teratogene oder fötotoxische Wirkung.

Stillzeit

Die Anwendung von Cliovelle ist während der Stillzeit nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Cliovelle hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Estradiolvalerat und Norethisteronacetat am häufigsten, d.h. bei ungefähr 10–20 % der Patientinnen, beobachteten Nebenwirkungen waren Vaginalblutungen sowie Schmerzen/Spannungsgefühl in der Brust. Vaginalblutungen traten gewöhnlich in den ersten Behandlungsmonaten auf. Brustschmerzen verschwanden normalerweise nach einigen Monaten.

Alle Nebenwirkungen, die in randomisierten klinischen Studien mit größerer Häufigkeit bei Estradiolvalerat und Norethisteronacetat als unter Placebo beobachtet wurden und die möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig > 1/10	Häufig > 1/100; < 1/10	Gelegentlich > 1/1.000; < 1/100	Selten > 1/10.000; < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida-Infektion im Genitalbereich oder Kolpitis, siehe auch „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“		Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention, siehe auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression oder Verschlimmerung einer Depression	Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems		Migräne oder Verschlimmerung einer Migräne, Kopfschmerzen			
Gefäßerkrankungen			Oberflächliche Thrombophlebitis	Lungenembolie, Venenthrombose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Schmerzen, Spannungsgefühl oder Unbehagen im Abdominalbereich, Blähungen/Völlegefühl		

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig > 1/10	Häufig > 1/100; < 1/10	Gelegentlich > 1/1.000; < 1/100	Selten > 1/10.000; < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hirsutismus oder Akne, Alopezie, Urtikaria oder Juckreiz		
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen		Rückenschmerzen	Beinkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Vaginalblutungen, Brustschmerzen/ Spannungsgefühl	Brustödem oder Brustvergrößerung, Myome oder Ver- größerung bzw. Wie- derauftreten von Myomen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Peripheres Ödem			
Untersuchungen		Gewichtszunahme			

Die beobachteten Nebenwirkungen werden innerhalb einer Systemorganklasse entsprechend abnehmender Häufigkeit gelistet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen gemäß abnehmendem Schweregrad angegeben.

Brustkrebs

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabellen 2 und 3

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequentiell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, das ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird. (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95 % CI 1.31–1.56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

Tabelle 2: Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 Nichtanwenderinnen nach 5 Jahren*	Relatives Risiko #	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren (95 % CI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
# Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer. Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.			

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

Tabelle 3: WHI-Studien in USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % CI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren (95 % CI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)**
Estrogen + Gestagen (CEE + MPA) ‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+ 4 (0–9)
‡Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.			

** WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten

Tabelle 4: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % CI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie***			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*** Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 5: Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall**** nach 5-jähriger HRT-Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % CI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

**** Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden

Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3–3fache erhöht. Ein solches Ereignis ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Siehe Tabelle 4

Koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet:

- Erkrankungen der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)
- trockene Augen
- Veränderung der Tränenflüssigkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit oral angewendeten Estrogenen können Brustspannen, Übelkeit, Erbrechen und/oder unregelmäßige Blutungen sein. Überdosierungen mit Gestagenen können zu depressiven Verstimmungen, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus führen. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene in Kombination
ATC-Code: G03FA01

Estrogen und Gestagen für eine kontinuierliche, kombinierte Hormonersatztherapie (HRT).

Estradiol: Der Wirkstoff, synthetisches 17- β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. Er substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach Ovariectomie vor.

Norethisteronacetat: Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die un-

gehinderte Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Angaben zu den klinischen Studien

Es wurde die Bioäquivalenz von Cliovella mit einer Referenztablette, die 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat enthielt, gezeigt. Hierfür liegen klinische Studiendaten vor.

• Linderung estrogenmangelbedingter Beschwerden/Blutungsmuster

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

Cliovella ist ein Arzneimittel für die kontinuierliche kombinierte HRT, mit dem die regelmäßigen Abbruchblutungen, die bei zyklischer oder sequenzieller HRT beobachtet werden, vermieden werden.

Bei 90 % der Frauen wurde im 9. – 12. Behandlungsmonat eine Amenorrhoe beobachtet. Unregelmäßige Blutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 27 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate auf sowie bei 10 % der Patientinnen im 10. – 12. Behandlungsmonat.

• Osteoporoseprävention

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.

Aus der WHI-Studie und aus Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen. Hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor. Nach 2 Behandlungsjahren mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat betrug der mittlere Anstieg der Knochendichte (bone mineral density/BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule in einer publizierten Studie 3,8 % (95 % CI 2,8 % – 4,9 %) im Vergleich zum Ausgangswert. In einer weiteren veröffentlichten Studie betrug der entsprechende Anstieg 6,4 % (3,8 % – 6,9 %). Der Prozentsatz der Frauen, deren Knochendichte im Lendenbereich während der Behandlung gleich blieb oder anstieg, betrug in einer Studie 87 %.

Die Einnahme von Tabletten mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. Der Anstieg am Oberschenkelhals betrug nach 2 Jahren in einer Studie 1,8 % \pm 4,1 % (Mittel \pm SD, $p < 0,5$, im Vergleich zum Baseline-Wert). In einer anderen Studie betrug der entsprechende Anstieg lediglich 0,7 % (95 % CI -1,3 % – 2,8 %, $p < 0,18$, im Ver-

gleich zu Placebo). Allerdings konnte in dieser Studie nach 2 Jahren ein mittlerer Anstieg der BMD an der Hüfte von 3,3 % gezeigt werden (1,7 % – 5,0 %, $p < 0,001$, im Vergleich zu Placebo).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiolvalerat

Da Estradiolvalerat im Dünndarm, in der Dünndarmschleimhaut und in der Leber schnell abgebaut wird, entsprechen die pharmakokinetischen Eigenschaften denen von oral eingenommenem Estradiol.

Oral verabreichtes Estradiol wird im Gastrointestinaltrakt schnell und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel treten im Allgemeinen 5–8 Stunden nach Einnahme auf. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt ungefähr 12–14 Stunden. Im Blut ist Estradiol an SHBG (37 %) und Albumin (61 %) gebunden, nur 1–2 % sind ungebunden. Die Verstoffwechselung von Estradiol erfolgt in erster Linie in der Leber und im Dünndarm, aber auch in den Zielorganen. Estradiol wird primär in der Leber zu Estron und Estriol umgewandelt. Diese werden in die Galle ausgeschieden und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Bevor sie im Urin (90 bis 95 %) als biologisch inaktive Glucuronide und Sulfat-Konjugate oder mit den Faeces (5 bis 10 %) hauptsächlich unkonjugiert ausgeschieden werden, erfolgt ein weiterer Abbau.

Norethisteronacetat

Nach der Resorption von Norethisteronacetat (NETA) aus dem Gastrointestinaltrakt beträgt seine Wirkdauer mindestens 24 Stunden. Die maximalen Blutspiegel treten im Allgemeinen 1–4 Stunden nach oraler Einnahme auf. Norethisteronacetat unterliegt einem Firstpass-Effekt und wird zu Norethisteron umgewandelt. Nach Metabolisierung wird es hauptsächlich im Urin in Form von Glucuroniden und Sulfat-Konjugaten ausgeschieden. Ungefähr 97 % nicht metabolisiertes Norethisteron liegen im Serum an Protein gebunden vor. 61 % sind an Albumin und 36 % an SHBG gebunden. Die Halbwertszeit für metabolisiertes Norethisteron im Plasma beträgt durchschnittlich 10,15 Stunden ($SD \pm 5,46$).

In einer Studie wurde Bioäquivalenz von Cliovella und 1 mg Estradiol/0,5 mg Norethisteronacetat enthaltenden Referenztabletten nachgewiesen. Nach Einnahme einer Einzeldosis Cliovella betrug der arithmetische Mittelwert für c_{max} für Norethisteron 5,23 ($SD \pm 2,26$) ng/ml und für Estradiol 21,6 ($SD \pm 8,9$) pg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Aufgrund der großen Unterschiede zwischen verschiedenen Tierarten sowie zwischen Tier und Mensch sind präklinische Daten nur begrenzt als Grundlage für Vorhersagen betreffend die Wirkung beim Menschen anwendbar.

Im Rahmen von Tierstudien wurden bereits bei relativ geringen Dosen von Estradiol oder Estradiolvalerat embryotoxische Wirkungen nachgewiesen und Anomalien des

Urogenitaltraktes sowie eine Feminisierung männlicher Föten beobachtet.

Wie andere Gestagene verursacht Norethisteron eine Vermännlichung weiblicher Föten bei Ratten und Affen. Bei hohen Norethisteron-Dosen wurden embryotoxische Wirkungen beobachtet.

Die langfristige und kontinuierliche Verabreichung von natürlichen und synthetischen Estrogenen an bestimmte Tierspezies erhöht die Häufigkeit des Auftretens von Brust-, Uterus-, Zervix-, Vaginal-, Testis- und Leberkrebs. Die langfristige und kontinuierliche Verabreichung von Norethisteron an bestimmte Tierspezies erhöht die Häufigkeit für Tumoren der Hypophyse und Ovarien bei Weibchen und der Leber und Brüste bei Männchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Polypropylen oder PVC/PVDC/Aluminium

Kalenderblisterpackungen: 28 und 84 (3 × 28) Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin
Deutschland
Tel.: 0 30/7 20 82-0
Telefax: 0 30/7 20 82-456
E-Mail: info@kade-besins.de
www.kade-besins.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

67197.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.Juni 2007/03. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt