

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kliogest kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää estradiolia 2 mg (estradiolihemihydraattina) ja noretisteroniasetaattia 1 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Jokainen valkoinen, kalvopäällystetty tabletti sisältää 36,3 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit, kalvopäällysteiset.

Valkoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jossa koodi NOVO 281. Halkaisija 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutosoireiden hormonikorvaushoito postmenopausaalisille naisille, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin yksi vuosi.

Osteoporoosin ehkäisyyn postmenopausaalisille naisille, joilla on suuri murtumariski, ja joille muut osteoporoosin ehkäisyyn hyväksytyt lääkkeet eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.4).

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Kliogest on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste, jossa jokainen tabletti sisältää sekä estradiolia että noretisteroniasetaattia (jatkuva kombinaatiohoito). Kliogest on tarkoitettu käytettäväksi naisille, joilla on kohtu jäljellä. Tabletit otetaan suun kautta, yksi tabletti päivässä keskeytyksettä, mieluummin aina samaan aikaan päivästä.

Vaihdevuosisoireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.4).

Kliogest-hoito voidaan aloittaa minä tahansa päivänä naisille, joilla ei ole kuukautisia ja jotka eivät ole saaneet hormonikorvaushoitoa tai naisille, jotka siirtyvät Kliogest-hoitoon toisesta hormonikorvaushoidosta käytettävästä jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteesta. Naisille, jotka siirtyvät jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Kliogest-hoitoon, hoito aloitetaan heti kuukautisten kaltaisen vuodon loppumisen jälkeen.

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, se tulee ottaa niin pian kuin mahdollista seuraavien 12 tunnin aikana. Jos aikaa on kulunut yli 12 tuntia, ottamatta jäänyt tabletti tulee hävittää. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäsyy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumin liikakasvu
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu tromboositaipumus (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos (ks. kohta 4.4))
- Aktiivinen tai aiemmin esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toimintakoe tulokset eivät ole normalisoituneet
- Todettu yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireita hoidettaessa hormonikorvaushoito tulee aloittaa vain sellaisten oireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua. Riski-hyötysuhteen huolellinen arviointi tulee tehdä kaikissa tapauksissa ainakin kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatava hyöty ylittää riskin.

Näyttöä hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennenaikaisen menopaussin hoidossa on vähän. Koska absoluuttinen riskitaso nuoremmilla naisilla on kuitenkin pieni, hyöty-riski-tasapaino näillä naisilla saattaa olla edullisempi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on selvitettävä potilaan täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva sairaushistoria. Kliininen (mukaan lukien gynekologinen sisätutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät kunkin naisen yksilöllisen terveydentilan mukaan. Naisille tulee neuvoa, minkälaisista muutoksista rinnoissa tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. "Rintasyöpä" alla). Rintojen tutkimukset, joihin kuuluvat tarkoituksenmukaiset kuvantamismenetelmät, esim. mammografia, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti ja yksilön kliiniset tarpeet huomioiden.

Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja tautitiloja, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai vaikeutua Kliogest-hoidon aikana. Tällaisia tautitiloja ovat erityisesti:

- Leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- Tromboembolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen periytyvyys rintasyövässä
- Korkea verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti

- Migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systeeminen lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumin liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito tulee lopettaa, mikäli ilmenee vasta-aiheita sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Uusi migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen
- Raskaus.

Endometriumin liikakasvu ja syöpä

Endometriumin liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa naisilla, joilla on kohtu jäljellä, kun he käyttävät pelkkää estrogeenia pitkäjaksoisesti. Raportoitu endometriumsyövän riskin kasvu pelkkää estrogeenia käyttävillä naisilla vaihtelee kaksinkertaisesta kaksitoistakertaiseksi verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeenia. Riskin kasvu riippuu hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi pysyä kohonneena ainakin 10 vuotta.

Pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyvää suurentunutta riskiä voidaan ehkäistä lisäämällä hoitoon progestiini jaksottain vähintään 12 päiväksi kuukauden tai 28 päivän syklin aikana tai jatkuvana estrogeeni-progestiinihoitona naisille, joilla on kohtu jäljellä.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina. Jos läpäisy- ja tiputteluvuoto jatkuu hoidon ensimmäisten kuukausien jälkeen, ilmaantuu hoidon jatkuessa tai jatkuu vielä hoidon lopettamisen jälkeen, sen syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita, tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin kolmen (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Laajasta meta-analyyseistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiivistä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaittavuutta mammografiakuvista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyyisin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoivalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3–3-kertainen riski laskimotromboembolian (so. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) kehittymiselle. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on diagnosoituja trombofiliisiä sairauksia, on suurentunut laskimotromboemboliariski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tätä riskiä ja on sen vuoksi vasta-aiheinen sellaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkittynyt immobilisaatio, liikalihavuus ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, SLE (systeminen lupus erythematosus) ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboembolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboembolian estämiseksi tulee harkita. Jos elektiivistä leikkausta tiedetään seuraavan pitkittynyt immobilisaatio, suositellaan hormonikorvaushoidon keskeyttämistä väliaikaisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikkeellä.

Naisille, joilla ei itsellään ole ollut laskimotromboembolioita, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut nuorena laskimotromboembolia, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun heille on tarkkaan kerrottu sen rajoituksista (vain osa tromboottisista häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla).

Hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on tromboottinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos häiriö on 'vakava' (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai puutosten yhdistelmä).

Hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhteen huolellinen arviointi on tarpeen naisille, jotka käyttävät pysyvästi veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, läikehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboembolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

Sepelvaltimotauti

Tutkittaessa estrogeeni-progestiiniyhdistelmä valmistetta tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitovalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita suojasta sydäninfarktia vastaan naisilla, jotka käyttävät näitä valmisteita ja joilla on tai ei ole sepelvaltimotauti.

Suhteellinen riski sairastua sepelvaltimotautiin käytettäessä estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta on hieman suurentunut. Koska sepelvaltimotautiriski on voimakkaasti riippuvainen iästä, estrogeeni-progestiiniyhdistelmän käytöstä johtuvien sepelvaltimotaudin lisätapausten määrä on hyvin vähäinen terveillä naisilla, jotka ovat lähellä menopaussia, mutta määrä kasvaa varttuneemmalla iällä.

Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteseen ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riskin suurentuminen. Tämä suhteellinen riski ei muutu iän myötä tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on kuitenkin voimakkaasti

ästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitovalmisteita, lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhashormonikorvaushoitoa saavien potilaiden kilpirauhasten toimintaa pitää tarkkailla säännöllisesti, kun he saavat hormonikorvaushoitoa, jotta varmistetaan, että kilpirauhashormoniarvot pysyvät hyväksyttävällä tasolla.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoin raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntyneeseen kiertoon mitattuna proteiiniin sidotusta jodista (PBI), S-tyroksiinin (S-T4, pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai S-trijodityroniinin (S-T3, radioimmunologinen määrittäminen) pitoisuuksista. T3-resiinin takaisinotto vähentyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, s.o. kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini ja seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. On saatu joitain todisteita mahdollisesta dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka aloittivat jatkuvan yhdistelmähoiton tai pelkän estrogeenin 65 ikävuoden jälkeen.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C -virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuviiria, ALAT-arvot kohosivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. ALAT-arvojen kohoamista havaittiin myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää saaneista potilaista naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia (esim. estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvojen kohoamista ilmeni saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska näitä muita estrogeeneja käyttävien naisten määrä oli pieni, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuviiria tai käytettäessä samanaikaisesti glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää. Ks. kohta 4.5.

Kliogest-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinaisen, perinnöllisen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule ottaa tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien ja progestiinin metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metaboloivien entsyymien, erityisesti sytokromi P450-entsyymien, toimintaa. Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi). Ritonaviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, sitä vastoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien ja progestiinin kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

Estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Estrogeenejä sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikaisen käytön on osoitettu pienentävän merkittävästi plasman lamotrigiinipitoisuutta, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation lisääntymisestä. Tämä voi heikentää epilepsiahoitoa hillitsevää vaikutusta. Vaikka lamotrigiinin ja hormonikorvaushoidon välistä mahdollista yhteisvaikutusta ei ole tutkittu, samanlainen yhteisvaikutus on odotettavissa, mikä voi johtaa epilepsiahoitoa hillitsevän vaikutuksen heikentymiseen naisilla, jotka käyttävät molempia lääkevalmisteita yhtä aikaa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -virusinfektion hoitoon tarkoitettua ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuviaaria, ALAT-arvot kohosivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan (ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia (esim. estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvojen kohoamista ilmeni saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska näitä muita estrogeeneja käyttävien naisten määrä oli pieni, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuviaaria tai käytettäessä samanaikaisesti glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Estrogeenihoito voi vaikuttaa joihinkin laboratoriotesteihin, kuten glukoosirasituskokeeseen ja kilpirauhasen toimintatestiin.

Lääkeaineet, jotka inhiboivat maksan mikrosomaalisten lääkeaineita metaboloivien entsyymien aktiivisuutta, esim. ketokonatsoli, saattavat lisätä Kliogest-valmisteen vaikuttavien aineiden pitoisuuksia verenkierrossa.

Samanaikainen siklosporiinin anto voi nostaa siklosporiini-, kreatiniini- ja transaminaasipitoisuuksia veressä. Tämä johtuu siklosporiinin vähentyneestä maksametaboliasta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliogest-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Kliogest-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Kliinisesti, tiedot rajoitetusta määrästä raskaustapauksia osoittavat noretisteronin aiheuttavan haittavaikutuksia sikiölle. Naispuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista havaittiin käytettäessä annoksia, jotka ovat suurempia kuin mitä normaalisti käytetään suun kautta otettavien ehkäisy- ja hormonikorvaushoitovalmisteiden koostumuksissa.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeni-progestiinikombinaatioille, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

Imetys

Kliogest-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliogest-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Kliogest-tablettien kliinisissä tutkimuksissa eniten raportoidut haittatapahtumat olivat verenvuoto emättimestä ja rintojen kipu/arkuus, joita raportoitiin noin 10–30 %:lla potilaista. Emättimen verenvuotoa esiintyi yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Rintojen kipu yleensä hävisi muutaman hoitokuukauden jälkeen. Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittatapahtumat, joita esiintyi useammin Kliogest-tabletteja tai muita samanlaisia hormonikorvausvalmisteita saavilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja jotka yleisesti ottaen ovat mahdollisesti hoitoon liittyviä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100; < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000; < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Infektiot		Sukupuolielinten kandidoosi tai vaginiitti, ks. myös <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ks. myös <i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Aineenvaihdunta ja ravitus		Nesteretentio, ks. myös <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Psyykkiset häiriöt		Depressio tai depression vaikeutuminen	Hermostuneisuus	
Hermosto		Päänsärky, migreeni tai migreenin vaikeutuminen		
Verisuonisto			Pinnallinen tromboflebiitti	Keuhkoembolia Syvä tromboflebiitti
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, vatsakipu, vatsan pingotus tai epä mukava olo	Ilmavaivat tai turvotuksen tunne vatsan alueella	

Iho ja ihonalainen kudos			Alopesia, hirsutismi tai akne, kutina tai urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu, jalkakrampit		
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu tai arkuus Emättimen verenvuoto	Rintojen turvotus tai suureneminen Kohdun fibroomat, niiden vaikeutuminen tai uudelleen-esiintyminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen turvotus	Lääkkeen vaikuttamattomuus	
Tutkimukset		Painonnousu		

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia, joiden syy-yhteys Kliogest-hoittoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Nämä spontaanit haittavaikutusilmoitukset ovat hyvin harvinaisia (< 1/10 000, tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)):

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit): endometriumsyöpä
- Immuunijärjestelmä: yleistyneet yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktinen reaktio tai sokki)
- Psykkiset häiriöt: unettomuus, levottomuus, libidon aleneminen tai lisääntyminen
- Hermosto: huimaus, aivohalvaukset
- Silmät: näköhäiriöt
- Verisuonisto: vaikeutunut verenpaineen nousu
- Sydän: sydäninfarkti
- Ruoansulatuselimistö: dyspepsia, oksentelu
- Maksa ja sappi: sappirakon sairaus, sappikivitauti, sappikivitaudin vaikeutuminen tai uudelleenpuhkeaminen
- Iho ja ihonalainen kudos: seborrea, ihottuma, angioneuroottinen turvotus
- Sukupuolielimet ja rinnat: endometriumin liikakasvu, vulvovaginaalinen pruritus
- Tutkimukset: painon lasku, verenpaineen nousu.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu muun estrogeeni/progestiinihoidon yhteydessä:

- Iho ja ihonalainen kudos: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)
- Silmien kuivuminen
- Kyynelkalvon koostumuksen muutokset.

Rintasyöpäriski

Rintasyöpäriskin on raportoitu kohoavan kaksinkertaiseksi naisilla, jotka ovat käyttäneet yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa kauemmin kuin 5 vuotta.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa käyttävien.

Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

Rintasyövän arvioitu lisärisi viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisärisi 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta) *	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

USA WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisärisi 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeeni (CEE, conjugated equine estrogen)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogeeni-progestiini (CEE + MPA, medroksiprogesteroniasetaatti)**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpärisikin suurenemista.

** Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin suurenemista. 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.

Endometriumsyövän riski

Endometriumsyövän riski on noin 5/1 000 naista, joilla on kohtu jäljellä ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisille, joilla on kohtu jäljellä, ei suositella pelkän estrogeenikorvaushoidon käyttöä, koska se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen endometriumsyövän lisääntymisen riski epidemiologisissa tutkimuksissa vaihteli välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta 1 000:ta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi jaksoa kohti voi estää riskin lisääntymisen. Million Women Study -tutkimuksessa 5 vuoden (jaksottainen tai jatkuva) yhdistelmähormonikorvaushoito ei lisännyt endometriumsyövän riskiä (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sellaisen ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset on esitetty alla:

WHI-tutkimukset – VTE:n lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Suun kautta otettu pelkkä estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettu estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu.

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman kohonnut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen. Aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimukset yhdistettynä – iskeemisen aivohalvauksen* lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Suun kautta otettavien estrogeenien yliannostusoireita ovat rintojen arkuus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestiinin yliannostuksesta voi tulla masentumista, väsymystä, aknea ja hirsutismia. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi G03FA01.

Estradioli: Vaikuttava aine, synteettinen 17β-estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli. Se korvaa postmenopausaalisten naisten estrogeenituotannon menetystä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Estrogeenit estävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Noretisteroniasetaatti: Synteettinen progestiini, jolla on progesteronin (luonnollinen naissukupuolihormoni) kaltaiset vaikutukset. Koska estrogeenit edistävät endometriumin kasvua, pelkästään estrogeenia annosteltaessa endometriumin liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää estrogeenista johtuvaa endometriumin liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

Vaihdevuosisoireet lievenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Kliogest on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste, jossa jokainen tabletti sisältää sekä estradiolia että noretisteroniasetaattia (jatkuva kombinaatiohoito). Sitä käytetään, kun halutaan välttää kuukautisten kaltainen vuoto, joka liittyy syklisiin tai jaksottaisiin hormonikorvausvalmisteisiin. 10–12 hoitokuukauden aikana amenorreaa (ei vuotoa eikä tiputtelua) oli 94 %:lla naisista.

Vuotoa ja/tai tiputtelua todettiin 30 %:lla naisista ensimmäisen kolmen kuukauden hoidon aikana, ja 6 %:lla 10–12 hoitokuukauden aikana.

Menopausin aikaiseen estrogeenien puutokseen on liitetty lisääntynyt luun hajoaminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen. Suoja on tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalle tasolle kuin naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito pelkällä estrogeenilla tai estrogeeni-progestiinikombinaatiolla vähentää osteoporoottisia murtumia lonkassa, nikamissa ja muualla. Hormonikorvaushoito voi myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luun tiheys ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on rajoitetusti tietoa.

Kliogest-valmisteen vaikutusta luun mineraalitiheyteen on tutkittu 2 vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa. Tähän lumelääkkeellä kontrolloituun, satunnaistettuun kaksoissokkotutkimukseen osallistui postmenopausaalisia naisia (n=327, 48 naista sai Kliogest-tabletteja). Kaikki naiset saivat 1000 mg:n kalsiumlisän päivässä. Verrattuna lumelääkeryhmään, jota hoidettiin ainoastaan kalsiumlisällä, Kliogest esti merkittävästi luukatoa lannerangassa, lantiossa, distaaliossa varttinaluussa ja koko luustossa. Varhaisessa postmenopausissa (viimeisistä kuukautisista on kulunut 1–5 vuotta) oleville naisille annettiin Kliogest-tabletteja, ja 2 vuoden hoidon jälkeen tutkittavien luun mineraalitiheyden perustaso oli muuttunut lannerangassa $5,4 \pm 0,7$ %, reisiluun kaulassa $2,9 \pm 0,8$ % ja reisiluun trokanterissa $5,0 \pm 0,9$ %. Kliogest-hoitoa saaneista naisista 91 %:lla luun mineraalitiheys pysyi 2 vuoden hoidon jälkeen samalla tasolla tai lisääntyi.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettuna mikrokiteisessä muodossa oleva 17β -estradioli imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Se käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Noin 44 pg/ml:n (161 pmol/l) huippupitoisuus (vaihtelualue 30–53 pg/ml (110–194 pmol/l)) plasmassa saavutetaan 6 tunnin kuluessa yhden Kliogest-tabletin ottamisesta. 17β -estradiolin puoliintumisaika on noin 18 tuntia. Se kiertää verenkierrossa sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %) ja vain noin 1–2 % on sitoutumattomana. 17β -estradiolin metabolia tapahtuu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä johtaen vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaatit ja -glukuronidit. Estrogeenit erittyvät sappinesteeseen, hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto), ja eliminoituvat pääosin virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa.

Suun kautta otettuna noretisteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu noretisteroniksi. Se käy läpi ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Noretisteroni saavuttaa plasmassa noin 9 ng/ml:n (30 nmol/l) huippupitoisuuden (vaihtelualue 6–11 ng/ml (20–37 nmol/l)) 1 tunnin kuluessa 1 mg:n noretisteroniansaamisen ottamisesta. Noretisteronin terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Noretisteroni sitoutuu SHBG:hen (36 %) ja albumiiniin (61 %). Tärkeimmät metaboliitit ovat 5α -dihydro-noretisteronin ja tetrahydro-noretisteronin isomeerit, jotka erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteina.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu iäkkäillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estradiolin ja noretisteroniasetaatin toksisuusprofiilit ovat hyvin tunnettuja. Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole sellaista merkittävää tietoa lääkkeen määräjälle, jota ei olisi esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hydroksipropyyliseluloosa
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Triasetiini
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Pidä päiväyriasi ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

1 x 28 tai 3 x 28 tabletin päiväyri pakkaus.

28 tabletin päiväyriasia sisältää seuraavat kolme osaa:

- Pakkauksen runko on värillistä läpinäkymätöntä polypropyleeniä.
- Renkaan muotoinen kansi on läpinäkyvää polystyreeniä.
- Keskellä oleva pyörivä levy on värillistä läpinäkymätöntä polystyreeniä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10575

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.10.1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kliogest filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller estradiol 2 mg (som estradiolhemihydrat) och noretisteronacetat 1 mg.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.

Varje vit, filmdragerad tablett innehåller 36,3 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Vit, filmdragerad, bikonvex tablett märkt NOVO 281. 6 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus med mer än 1 år sedan senaste menstruation.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se avsnitt 4.4).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kliogest är ett kombinationspreparat som används för hormonell substitutionsbehandling (HRT). Varje tablett innehåller både estradiol och noretisteronacetat (kontinuerlig kombinerad behandling). Kliogest är avsett för kvinnor med kvarvarande uterus. Tabletterna tas oralt, en tablett varje dag utan uppehåll, helst vid samma tid på dygnet.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se avsnitt 4.4).

Kvinnor med amenorré som inte får HRT eller kvinnor som går över från annan kontinuerlig behandling med ett kombinationspreparat innehållande östrogen-gestagen kan påbörja behandling med Kliogest när helst det passar. För kvinnor som går över från sekvenspreparat för substitutionsbehandling till Kliogest påbörjas behandlingen direkt efter att den menstruationsliknande blödningen upphört.

Om patienten glömt att ta en tablett, ska tablett tas så snart som möjligt inom följande 12 timmar. Om mer än 12 timmar gått ska den glömda tablett kasseras. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, misstänkt eller tidigare genomgången bröstcancer
- Känd, misstänkt eller tidigare genomgången östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometrie-cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Pågående eller tidigare venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C-, protein S- eller antitrombinbrist (se avsnitt 4.4))
- Aktiv eller tidigare genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne i preparatet
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger risken.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se "Bröstcancer" nedan). Undersökningar av bröstet, inklusive lämpliga avbildningsmetoder som t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande vårdpraxis samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Kliogest. Sådana sjukdomstillstånd är särskilt:

- Leiomyom (godartad tumör i livmodern) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)

- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad eller 28 dagars behandlingscykel eller som kontinuerlig östrogen-gestagenbehandling till icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödning och stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning och stänklödning fortsätter efter de första behandlingsmånaderna, uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination eller med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

En randomiserad placebokontrollerad studie, Women's Health Initiative Study (WHI) och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen kombinerat (se avsnitt 4.8). Risken blir påtaglig efter ungefär 3 (1–4) år.

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärderna beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i bröstkörtelvävnaden. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer från mammografibilder.

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen finns, enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet och postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning).

Om en ärftlig trombofil defekt identifieras eller om defekten har en ökad svårighetsgrad (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom, som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom risken för kranskärslsjukdom är starkt kopplad till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Ischemisk stroke

Behandling med kombinerat östrogen-gestagen och med enbart östrogen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom risken för stroke är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Hypotyreos

Sköldkörtelfunktionen hos patienter som får substitutionsbehandling med sköldkörtelhormon ska övervakas regelbundet under den hormonella substitutionsbehandlingen för att sköldkörtelhormonvärdena ska hållas på en acceptabel nivå.

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogenbehandling eller behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som har lett till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller försämra symtom på arvet och förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade helhetsnivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade helhetsnivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könshormoner. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa₁-antitrypsin och ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

Förhöjning av ALAT-värden

I kliniska studier med patienter som behandlats för hepatit C -virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalsvärdesgränsen (ULN) signifikant mer vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. ALAT-förhöjningar har observerats hos patienter som behandlats med glekaprevir/pibrentasvir, hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener, bör försiktighet dock iaktas vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Kliogest-tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzymer som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450-enzym. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzymer, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Effekt av HRT med östrogen med andra läkemedel

Hormonpreventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukurinerings. Detta kan minska kontrollen av anfall. Även om den potentiella interaktionen av behandling med hormonersättning och lamotrigin inte har studerats, förväntas en liknande interaktion föreligga, vilket kan leda till en minskad kontroll av anfall hos kvinnor som tar båda läkemedlen tillsammans.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) signifikant mer vanliga hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. Men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener, bör försiktighet dock iaktas vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

Östrogenbehandlingen kan påverka vissa laboratorieprov, såsom glukosbelastningstest och sköldkörtelfunktionstest.

Läkemedel som hämmar aktiviteten av hepatiska mikrosomala enzymer som metaboliserar läkemedel, t. ex. ketokonazol, kan öka koncentrationen av aktiva innehållsämnen i Kliogest i blodomloppet.

Samtidig behandling med cyklosporin kan öka blodnivåerna av cyklosporin, kreatinin och transaminaser på grund av minskad metabolism av cyklosporin i levern.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliogest är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Kliogest, ska behandlingen avbrytas omgående.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för noretisteron tyder på fosterskadande effekter. Vid högre doser än som normalt används i preventivmedel och HRT-preparat för oral användning har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills där fostret oavsiktligt exponerats för kombinationer av östrogen + gestagen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Kliogest är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kliogest har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

De vanligaste biverkningarna rapporterade i kliniska prövningar med Kliogest var vaginalblödningar och smärta/ömhet i bröstet, vilket rapporterades hos cirka 10–30 % av patienterna. Vaginalblödning uppträdde vanligtvis under de första behandlingsmånaderna. Smärta i bröstet försvann vanligtvis efter några månader. Alla biverkningar som observerats i randomiserade kliniska prövningar i en högre frekvens för Kliogest eller andra liknande HRT-preparat än för placebo, och som bedömts ha möjligt samband med behandlingen, upptas i tabellen nedan.

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100; < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000; < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Infektioner och infestationer		Genital candidainfektion eller vaginit, se även <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		
Immunsystemet			Överkänslighet, se även <i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Metabolism och nutrition		Vätskeretention, se även <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		
Psykiska störningar		Depression eller förvärrad depression	Nervositet	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, migrän eller förvärrad migrän		
Blodkärl			Ytlig tromboflebit	Lungemboli Djup tromboflebit
Magtarmkanalen		Illamående, smärtor, spändhet eller obehagskänslor i buken	Gaser/uppkördhet	
Hud och subkutan vävnad			Alopeci, hirsutism eller acne, klåda eller urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, benkramp		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstsmärtor/ömhet Vaginalblödning	Bröstförstoring/ödem Uterin fibroid, försämring/återkommande uterin fibroid		
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Perifera ödem	Utebliven effekt	

administreringsstället				
Undersökningar		Viktökning		

Erfarenheter efter marknadsföring

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar generellt bedömts ha möjligt samband med behandling med Kliogest. Rapporteringsfrekvensen är mycket sällsynt (< 1/10 000, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)):

- Neoplasier; benigna och maligna (samt cystor och polyper): endometrie cancer
- Immunsystemet: allmänna överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion/chock)
- Psykiska störningar: sömnlöshet, ångest, sänkt eller ökad libido
- Centrala och perifera nervsystemet: yrsel, stroke
- Ögon: synstörningar
- Blodkärl: försämrad hypertoni
- Hjärtat: hjärtinfarkt
- Magtarmkanalen: dyspepsi, kräkningar
- Lever och gallvägar: gallblåsesjukdom, gallstensjukdom, förvärrad/återkommande gallstensjukdom
- Hud och subkutan vävnad: seborré, utslag, angioneurotiskt ödem
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: endometrie hyperplasi, vulvovaginal klåda
- Undersökningar: viktminskning, blodtrycksförhöjning.

Andra biverkningar som har rapporterats i samband med östrogen-gestagenbehandling:

- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum och vaskulär purpura
- Trolig demens vid ålder över 65 år (se avsnitt 4.4)
- Torra ögon
- Förändringar i tårfilmens sammansättning.

Risk för bröstcancer

En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad hormonell substitutionsbehandling i mer än 5 år.

För kvinnor som tagit enbart östrogen är en ökad risk att insjukna lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad hormonell substitutionsbehandling.

Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).

Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en femårsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT (ålder 50–54 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
Enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7

Kombinerat östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en tioårsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT (ålder 50–59 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 10 år
Enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinerat östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

Women's Health Initiative-studier (WHI), USA – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener (CEE, conjugated equine estrogen)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Östrogen-gestagen (CEE, konjugerade östrogener + MPA, medroxiprogesteronacetat)**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

* WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer

** När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

Risk för endometrie-cancer

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT, eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd med enbart östrogen och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av ett gestagen till östrogenbehandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien Million Women Study (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (relativ risk på 1,0 (0,8–1,2)).

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43, 95-procentigt CI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnostiseras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan.

WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart östrogen (oralt)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagen är associerad med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för ischemisk stroke* över 5 års användning

Åldersgrupp (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk och 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95 % CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering av orala östrogener är ömhet i bröstet, illamående, kräkningar och/eller metrorragi. Överdoser av gestagener kan orsaka depression, trötthet, acne och hirsutism. Behandlingen bör vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med östrogener, ATC-kod: G03FA01.

Estradiol: Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom.

Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Noretisteronacetat: Syntetiskt gestagen med verkningsätt liknande det naturliga kvinnliga könshormonet progesteron. Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar, men tar inte helt bort, den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Lindring av menopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

Kliogest är ett kombinationspreparat som används för hormonell substitutionsbehandling (HRT). Varje tablett innehåller både estradiol och noretisteronacetat (kontinuerlig kombinerad behandling). Det ges i avsikt att undvika regelbundna menstruationsliknande blödningar som förekommer vid cyklisk eller sekventiell HRT. Amenorré (ingen blödning eller stänkeblödning) rapporterades hos 94 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10–12. Genombrottsblödning och/eller stänkeblödning förekom hos 30 % av kvinnorna under de första 3 månaderna och hos 6 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10–12.

Östrogenbrist under menopaus innebär en ökad nedbrytning av benet och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineraltäteten är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg bentätet och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Inverkan av Kliogest på benmineraltäteten har undersökts i en 2 år lång klinisk prövning. I denna placebokontrollerade, randomiserade dubbelblinda studie deltog postmenopausala kvinnor (n=327, 48 patienter fick Kliogest). Alla kvinnor erhöi kalciumtillägg (1000 mg/dag). Kliogest förhindrade signifikant förlust av benmassa i ländryggraden, höft, distala radius och i skelettet totalt jämfört med kvinnor som erhöi enbart kalciumtillägg och placebo. Hos kvinnor i tidig postmenopaus (1–5 år efter menopaus), som fullföljde 2 års behandling med Kliogest, var den procentuella förändringen från basnivån för benmineraltäteten i ländryggrad, lårbenshals och lårbenstrochanter $5,4 \pm 0,7$ %,

2,9 ± 0,8 % respektive 5,0 ± 0,9 %. Andelen kvinnor med bibehållen eller ökad benmineraltäthet efter behandling med Kliogest var 91 % efter 2 års behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av 17-beta-estradiol i mikroniserad form sker ett snabbt upptag från mag-tarmkanalen. 17-beta-estradiol genomgår en omfattande första-passage-metabolism i levern och i andra enterala organ. En maximal plasmakoncentration på cirka 44 pg/ml (161 pmol/l) (intervall: 30–53 pg/ml (110–194 pmol/l)) uppnås inom 6 timmar efter intag av en Kliogest-tablett. Halveringstiden för 17-beta-estradiol är cirka 18 timmar. Det cirkulerar bundet till SHBG (37 %) och till albumin (61 %), medan endast cirka 1–2 % är obundet. 17-beta-estradiol metaboliseras huvudsakligen i lever och tarmar men även i målorgan under bildning av mindre aktiva eller inaktiva metaboliter, inklusive östron, katekolöstrogener och flera östrogensulfater och östrogenglukuronider. Östrogener utsöndras med gallan, där de hydrolyseras och återupptas (enterohepatisk cirkulation) och elimineras i huvudsak via urinen i biologiskt inaktiv form.

Efter oral administrering absorberas noretisteronacetat snabbt och omvandlas till noretisteron (NET). Det genomgår första-passage-metabolism i levern och andra enterala organ. En maximal plasmakoncentration av NET på cirka 9 ng/ml (30 nmol/l) (intervall: 6–11 ng/ml (20–37 nmol/l)) uppnås inom 1 timme efter intag av 1 mg NET. Den terminala halveringstiden för NET är cirka 10 timmar. NET binder till SHBG (36 %) och till albumin (61 %). De viktigaste metaboliterna är isomerer av 5-alfa-dihydronoretisteron och tetrahydronoretisteron, vilka utsöndras i huvudsak med urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugat.

Farmakokinetiken hos äldre har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsprofilerna för estradiol och noretisteronacetat är välkända. De prekliniska studierna innehåller inte någon signifikant information för forskrivaren som inte skulle ha presenterats i de andra avsnitten i denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Hydroxipropylcellulosa
Talk
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Triacetin
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Kalenderförpackningen ska förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 28 tabletter, 3 x 28 tabletter i kalenderförpackning.

Kalenderförpackningen med 28 tabletter består av följande tre delar:

- Bas tillverkad av färgad ogenomskinlig polypropylen.
- Ringformat lock tillverkat av genomskinlig polystyren.
- Vridbar innerskiva tillverkad av färgad ogenomskinlig polystyren.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10575

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.10.1991

Datum för den senaste förnyelsen: 29.08.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.02.2024