

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kliogest filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur estradíól 2 mg (sem estradíólhemíhýdrat) og noretísterónasetat 1 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver hvít filmuhúðuð tafla innihendur 36,3 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, filmuhúðaðar töflur sem eru kúptar á báðum hliðum með ígreypstu NOVO 281. Þvermál: 6 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kvenhormónauppbót vegna óþæginda af völdum estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf, þegar liðið er meira en 1 ár frá síðustu tíðablæðingum.

Til varnar beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum, sem eru í mikilli hættu á að beinbrotna og annaðhvort þola ekki önnur lyf sem viðurkennd eru til varnar beinþynningu eða þær mega ekki nota þessi lyf (sjá einnig kafla 4.4).

Reynsla af meðferð kvenna eldri en 65 ára er takmörkuð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Kliogest er blanda af hormónum, ætluðum til samfelldrar uppbótarmeðferðar á hormónaskorti hjá konum, sem hafa leg. Taka á eina töflu daglega án þess að gera hlé á töflutökunni. Töflurnar á helst að taka á sama tíma á hverjum degi.

Í upphafi meðferðar, svo og við áframhaldandi meðferð á einkennum eftir tíðahvörf, á að nota minnsta skammt sem verkar í sem skemmstan tíma (sjá einnig kafla 4.4).

Hjá konum með tíðateppu, sem ekki nota kvenhormónauppbót, eða hjá konum sem eru að skipta úr annarri samfelldri kvenhormónauppbót með blöndu hormóna má hefja meðferð með Kliogest hvenær sem er. Hjá konum, sem eru að skipta úr kaflaskiptri (sequential) kvenhormónauppbót, skal hefja meðferðina strax eftir að blæðingum lýkur.

Ef sjúklingur hefur gleymt að taka töflu á að taka töfluna eins fljótt og hægt er innan 12 klst.

Ef meira en 12 klst. hafa liðið skal farga töflunni. Ef skammtur gleymist geta líkur á milliblæðingum og blettablæðingum aukist.

4.3 Frábendingar

— Þekkt brjóstakrabbamein, fyrri saga eða grunur um brjóstakrabbamein

- Þekkt, fyrri saga eða grunur um illkynja estrógenháð æxli (t.d. legslímukrabbamein)
- Blæðingar frá kynfærum af óþekktum orsökum
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu
- Bláæðasegarek eða saga um slíkt (segarek í djúpbláæðum, lungnablóðrek)
- Þekktar raskanir sem valda tilhneigingu til segamyndunar (t.d. skortur á C-próteini, S-próteini eða andtrombíni (sjá kafla 4.4))
- Virkt segarek eða saga um segarek í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep)
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm svo lengi sem niðurstöður prófa á lifrarstarfsemi eru ekki orðnar eðlilegar aftur
- Þekkt ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna
- Porfýría.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð vegna óþæginda eftir tíðahvörf skal aðeins byrja að nota kvenhormónauppbót við einkennum sem hafa óæskileg áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal að minnsta kosti einu sinni á ári leggja nákvæmt mat á áhættu og ávinning og halda áfram að nota kvenhormónauppbót áfram aðeins í þann tíma sem ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhættu af völdum kvenhormónauppbótar við snemmbærum tíðahvörfum. En hins vegar er algild áhætta hjá ungum konum svo lítil að hlutfall ávinnings og áhættu gæti verið hagstæðara hjá þessum konum en hjá eldri konum.

Læknisskoðun/eftirlit

Áður en kvenhormónauppbót hefst, eða er hafin á ný, skal heildarmat lagt á heilsufars-sögu viðkomandi auk þess sem kanna á fjölskyldusögu. Líkamlegt ástand skal skoðað (þar með talið grindarhol og brjóst) með tilliti til þessa mats, frábendinga og varnaðarorða við notkun lyfsins. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglulegu eftirliti og skal tíðni og eðli eftirlitsins ákvarðað fyrir hverja konu fyrir sig. Ráðleggja á konum um hvaða breytingum á brjóstum þær eigi að skýra læknum eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér á eftir). Rannsóknir, þ.m.t. viðeigandi myndgreiningarúræði, t.d. brjóstamyndataka, skulu gerðar í samræmi við viðteknar skimunaraðferðir og í samræmi við klínískar þarfir hvers einstaklings.

Aðstæður sem þarfnast sérstaks eftirlits

Ef einhverjir eftirtalinna sjúkdóma eru eða hafa verið til staðar áður og/eða hafa versnað á meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð, skal hafa náð eftirlit með sjúklingi. Hafa skal hugfast að þessir sjúkdómar geta komið upp á ný eða versnað meðan á meðferð með Kliogest stendur, sérstaklega:

- Sléttvöðvaæxli (sléttvöðvahnútar í legi) eða legslímuvilla
- Áhættuþættir segareks (sjá hér á eftir)
- Áhættuþættir estrógenháðra æxla, t.d. 1. stigs arfgengi krabbameins í brjóstum
- Háþrýstingur
- Lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur)
- Sykursýki með eða án æðasjúkdóma
- Gallsteinar
- Mígreni eða (svæsin) höfuðverkur
- Rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus)
- Saga um ofvöxt legslímu (sjá hér á eftir)
- Flogaveiki
- Astmi
- Snigilgluggahersli (otosclerosis).

Aðstæður þegar meðferð skal tafarlaust hætt

Hætta skal meðferð ef upp koma frábendingar eða ef eftirfarandi aðstæður eru fyrir hendi:

- Gula eða skert lifrarstarfsemi
- Marktæk hækkun á blóðþrýstingi
- Nýtt höfuðverkjarkast sem líkist mígreni
- Þungun.

Ofvöxtur legslímu og krabbamein

Hjá konum með leg er aukin hætta á ofvexti legslímu og krabbameini, þegar estrógen eru gefin ein sér í langan tíma. Greint hefur verið frá á bilinu 2- til 12-falt meiri hættu á legslímukrabbameini hjá þeim sem nota eingöngu estrógen samanborið við þær sem ekki nota estrógen, fer eftir meðferðarlengd og estrógenskammti (sjá kafla 4.8). Eftir að meðferð er hætt getur hættan áfram verið meiri í að minnsta kosti 10 ár.

Með því að bæta prógestageni við, lotubundið, í a.m.k. 12 daga hvers mánaðar/28 daga tíðahrings eða með samfelldri samsettri meðferð með estrógeni-prógestageni, hjá konum með leg, er komið í veg fyrir aukna hættu af kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu.

Milliblæðingar og blettablæðingar geta orðið á fyrstu mánuðum meðferðarinnar. Ef milliblæðingar eða blettablæðingar halda áfram eftir fyrstu mánuði meðferðar, koma fram eftir að meðferð hefur staðið í nokkurn tíma eða ef þær halda áfram eftir að meðferð hefur verið hætt, á að rannsaka ástæður þess, sem getur falið í sér töku vefjasýnis úr legslímu til að útiloka illkynja sjúkdóm í legslímu.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða estrógeni eingöngu sem er háð lengd kvenhormónauppbótar.

Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, Women's Health Initiative study (WHI), og safngreiningu á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum eru niðurstöður samhljóma varðandi aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota kvenhormónauppbót með estrógen-prógestagen samsetningum, áhættan verður greinileg eftir u.þ.b. 3 (1-4) ára notkun (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður úr stórrí safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Kvenhormónauppbót, einkum samsett estrógen-prógestagen meðferð, eykur þéttleika brjóstvefs sem fram kemur á brjóstamyndum og getur haft óæskileg áhrif við myndgreiningu brjóstakrabbameins.

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Faraldsfræðileg gögn úr yfirgrípsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum, sem nota kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eða samsetningu estrógens-prógestagens, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt. Sumar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI rannsóknin, gefa til kynna að notkun samsettrar kvenhormónauppbótar geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8).

Bláæðasegarek

Kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri hættu á bláæðasegareki, þ.e. segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíku á fyrsta ári kvenhormónauppbótar en síðar (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með þekkta röskun á blóðstorknun, sem veldur tilhneigingu til segamyndunar, eru í aukinni hættu á að bláæðasegareki og kvenhormónauppbót getur aukið hættuna enn frekar.

Því mega þessir sjúklingar ekki fá kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.3).

Almennt viðurkenndir áhættuþættir bláæðasegareks eru notkun estrógens, hár aldur, stór skurðaðgerð, langvarandi takmörkun á hreyfingu, offita (BMI > 30 kg/m²), meðganga/eftir fæðingu, rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus (SLE)) og krabbamein. Ekki er samdóma álit um hvaða þýðingu æðahnútar geti hugsanlega haft á bláæðasegarek.

Eins og ber að gera hjá öllum sjúklingum skal hafa í huga varúðarráðstafanir fyrir skurðaðgerðir til að koma í veg fyrir bláæðasegarek eftir aðgerðina. Ef um skipulagða skurðaðgerð er að ræða, með langvarandi hreyfingarleysi í kjölfarið, er mælt með að hætta að nota kvenhormónauppbót tímabundið, 4 til 6 vikum fyrir aðgerð. Ekki á að hefja hormónameðferð aftur fyrr en konan hefur aftur fulla fótavist.

Hjá konum sem ekki hafa sögu um bláæðasegarek en nákominn ættingi hefur fengið bláæðasegarek á unga aldri, má bjóða skimun eftir ítarlega ráðgjöf um takmarkanir hennar (með skimun er einungis er hægt að greina hluta sjúkdóma sem geta valdið segareki).

Ef saman fer greining röskunar sem veldur tilhneigingu til segamyndunar og bláæðasegarek hjá fjölskyldumeðlimum eða ef röskunin er alvarleg (t.d. skortur á andtrombín, S-próteini eða C-próteini eða fleiri en ein röskun er til staðar) má ekki nota kvenhormónauppbót.

Hjá konum sem nú þegar eru á langvarandi segaleysandi meðferð þarf að meta vandlega ávinning og áhættu af notkun kvenhormónauppbótar.

Komi í ljós bláæðasegarek eftir að meðferð hefst skal hætta að nota lyfið. Sjúklingum skal sagt að hafa þegar í stað samband við lækinn, ef þeir finna fyrir hugsanlegum einkennum um segarek (t.d. sársaukafullri bólgu í fótlegg, skyndilegum verk fyrir brjósti, andnauð).

Kransæðasjúkdómur (CAD)

Í slembuðum samanburðarrannsóknnum hafa ekki komið fram vísbendingar um vörn gegn hjartadrepum hjá konum, hvort sem þær voru með hjartasjúkdóm fyrir eða ekki, sem fengu samsetta kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu.

Hlutfallsleg áhætta á að fá kransæðasjúkdóm, meðan á notkun á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni stendur, eykst lítillega. Þar sem grunnáhætta á að fá kransæðasjúkdóm er mjög háð aldri, er fjöldi viðbótartilfella kransæðasjúkdóms vegna estrógen-prógestagen notkunar, mjög lítill hjá heilbrigðum konum nálægt tíðahvörfum, en eykst með hækkandi aldri.

Heilaslag

Samsett estrógen-prógestagen meðferð og meðferð með estrógeni eingöngu tengist allt að 1,5-falt aukinni hættu á heilaslagi. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða tíma frá tíðahvörfum. Hins vegar, þar sem grunnáhætta á heilaslagi er mjög háð aldri, eykst heildaráhætta á heilaslagi hjá konum sem fá kvenhormónauppbót með hækkandi aldri (sjá kafla 4.8).

Skjaldvakabrestur

Hjá sjúklingum sem þurfa uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum skal mæla starfsemi skjaldkirtils reglulega meðan á uppbótarmeðferð með hormónum stendur til að tryggja að gildi skjaldkirtilshormóna séu á ásætlanlegu bili.

Aðrir sjúkdómar

Estrógen geta valdið vökvasöfnun og því á að fylgjast náið með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi.

Meðan á meðferð með estrógenum eða kvenhormónauppbót stendur á að fylgjast náið með konum, sem eru fyrir með hækkaða þríglýseríða, þar sem í tengslum við estrógenmeðferð við þessar aðstæður hefur verið skýrt frá mjög sjaldgæfum tilvikum um mikla hækkun þríglýseríða í plasma, sem leitt hefur til brisbólgu.

Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að arfgengur og áunninn ofnæmisbjúgur kemur fram eða versnar.

Estrógen auka TBG (thyroid binding globulin), sem leiðir til aukinnar blóðþéttni skjaldkirtilshormóns, sem mælt er með próteinbundnu jóðiði (PBI), T4 gildum (með súlu eða með geislaónæmismælingu) eða T3 gildum (með geislaónæmismælingu). T3 resín upptaka er skert og er afleiðing af hækkun á TBG. Þéttni óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt. Aðrar próteinbindingar í sermi geta verið hækkaðar, t.d. CBG (corticoid binding globulin), sem veldur aukinni blóðþéttni barkstera og SHBG (sex-hormone-binding-globulin), sem veldur aukinni blóðþéttni kynhormóna. Þéttni óbundinna og líffræðilega virkra hormóna er óbreytt. Önnur plasmaprótein geta aukist (angiotensinogen/renín hvarfefni, alfa-I-andtrýpsín og cerúlóplasmín).

Kvenhormónauppbót bætir ekki vitræna starfsemi. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum, sem byrja að nota samfellda, samsetta kvenhormónauppbót eða kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu, eftir 65 ára aldur.

ALAT hækkarnir

Í klínískum rannsóknum á samsettu meðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabúvírs við lifrabólgu C veiru, voru ALAT-hækkarnir sem voru meira en 5 föld efri eðlileg mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALAT-hækkarnir fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevír/pibrentasvír, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól, eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabúvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri. Sjá kafla 4.5.

Kliogest töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Verið getur að umbrot estrógena og prógestagena aukist vegna samtímis notkunar efna, sem vitað er að hvetja lyfjaumbrot fyrir tilstilli ensíma, einkum cýtókróm P450, eins og krampaleysandi lyf (t.d. fenóbarbítal, fenýtóín, karbamazepín) og sýklalyf (t.d. rífampisín, rífabútín, nevírapín og efavírenz). Rítónavír, telaprevír og nelfínávír, sem venjulega eru þekkt sem öflugir hemlar, geta aftur á móti sýnt hvetjandi eiginleika þegar þau eru notuð samtímis sterahormónum. Náttúrulyf, sem innihalda Jóhannesarjurt/Jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*) geta hvatt umbrot estrógena og prógestagena.

Klínískt séð geta aukin umbrot estrógena og prógestagena leitt til minni verkunar og breytinga á blæðingum frá legi.

Áhrif kvenhormónauppbótar með estrógeni á önnur lyf

Sýnt hefur verið fram á að hormónagetnaðarvarnir sem innihalda estrógen lækka marktækt þéttni lamotrigíns í plasma við samtímis notkun vegna virkjunar á glúkúróníðtengingu lamotrigíns. Þetta gæti dregið úr stjórn á flogum. Þó að hugsanleg milliverkun milli kvenhormónauppbótar og lamotrigíns hafi ekki verið rannsökuð er búist við að svipuð milliverkun sé til staðar, sem gæti leitt til skertrar flogastjórnunar hjá konum sem nota bæði lyfin samtímis.

Lyfhrifamiliverkanir

Í klínískum rannsóknum á samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/parítaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs við lifrabólgu C, voru ALAT-hækkarnir sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/parítaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.4).

Estrógenmeðferð getur haft áhrif á sum rannsóknastofupróf, t.d. sykurþolspróf og skjaldkirtilspóf.

Lyf, sem hamla virkni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli lifrarensíma, t.d. ketókónazól, geta aukið blóðgildi virku innihaldsefnanna í Kliogest.

Samhliðanotkun ciklosporíns getur valdið aukinni blóðþéttni ciklosporíns, kreatíníns og transamínasa, vegna minnkaðs umbrots ciklosporíns í lifur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Kliogest á ekki að nota á meðgöngu.

Verði kona barnshafandi meðan á meðferð með Kliogest stendur, á að hætta meðferð þegar í stað. Klínískar upplýsingar frá takmörkuðum fjölda þungana, þar sem lyfið hefur verið notað, benda til að noretísterón hafi aukaverkanir á fóstrið. Við stærri skammta en þá sem venjulega eru notaðir í getnaðarvarnarlyf til inntöku og hormónalyf til uppbótarmeðferðar sást karlkenning á kvenfóstrum.

Fram til þessa hafa upplýsingar úr flestum faraldsfræðilegum rannsóknum, sem eiga við varðandi útsetningu samsætninga estrógena og prógestagena á fóstur fyrir slysni, hvorki bent til vansköpunar né eiturvekana á fóstur.

Brjóstagjöf

Brjóstagjöf er frábending við notkun Kliogest.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kliogest hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Klínísk reynsla

Algengustu aukaverkanirnar, sem komu fram hjá um það bil 10% til 30% sjúklinga í klínískum rannsóknum á Kliogest, voru blæðingar frá leggöngum og verkir/eymsli í brjóstum. Blæðingar frá leggöngum urðu venjulega á fyrstu mánuðum meðferðar. Verkir í brjóstum hverfa oftast eftir nokkurra mánaða meðferð. Í töflunni hér á eftir er skýrt frá öllum aukaverkunum sem komu oftast fram í slembuðum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með Kliogest eða svipaðri kvenhormónauppbót, samanborið við lyfleysu og sem almennt er talið að séu hugsanlega tengdar meðferðinni.

Líffæraflokkun	Mjög algengar ≥ 1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sveppasýking í leggöngum eða leggangaproti (vaginitis), sjá einnig „Æxlunarfæri og brjóst“		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi, sjá einnig „Húð og undirhúð“	
Efnaskipti og næring		Vökvasöfnun, sjá einnig „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“		
Geðræn vandamál		Þunglyndi eða versnun þunglyndis	Taugaveiklun	
Taugakerfi		Höfuðverkur, mígreni eða versnun á mígreni		
Æðar			Yfirborðs segabláæðabólga	Lungnablóðrek Segabláæðabólga í djúplægum æðum
Meltingarfæri		Ógleði Kviðverkir, kviðþan eða óþægindi í kviði	Vindgangur eða uppþemba	
Húð og undirhúð			Hármissir, hæring eða þrymlabólur Kláði eða ofsakláði	
Stoðkerfi og bandvefur		Bakverkir Sinadráttur í fótleggjum		
Æxlunarfæri og brjóst	Verkir eða eymsli í brjóstum Blæðingar frá leggöngum	Bjúgur á brjóstum eða brjóstastækkun Versnun, endurkoma eða myndun sléttvöðvahnúta í legi		

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur á útlimum	Lyfið er óvirkt	
Rannsóknar-niðurstöður		Þyngdaraukning		

Reynsla eftir markaðssetningu

Auk ofan nefndra aukaverkana hefur verið tilkynnt um þær aukaverkanir sem greint er frá hér á eftir og þær eru almennt taldar hugsanlega tengdar notkun Kliogest. Tilkynningatíðni þessara aukaverkana er: kemur örsjaldan fyrir (< 1/10.000, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)). Tilkynningar um aukaverkanir eftir markaðssetningu eru álitnar vantaldar, einkum hvað varðar smávægilegar og vel þekktar aukaverkanir. Skoða skal tíðni þeirra í ljósi þessa:

- Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ): Krabbamein í legslímu
- Ónæmiskerfi: Útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmislost/bráðaofnæmi)
- Geðræn vandamál: Svefntruflanir, kvíði, breytingar á kynhvöt
- Taugakerfi: Svimi, heillaslag
- Augu: Sjóntruflanir
- Hjarta: Hjartadrep
- Æðar: Versnun háþrýstings
- Meltingarfæri: Meltingartruflanir, uppköst
- Lifur og gall: Sjúkdómur í gallblöðru, gallsteinar, ástand vegna gallsteina versnar, gallsteinar myndast aftur
- Húð og undirhúð: Flasa, útbrot, ofsabjúgur
- Æxlunarfæri og brjóst: Þykkun legslímu, kláði í sköpum og leggöngum
- Rannsóknarniðurstöður: Þyngdartap, hækkun á blóðþrýstingi.

Skýrt hefur verið frá öðrum aukaverkunum í tengslum við estrógen/prógestagenmeðferð:

- Húð og undirhúð: Hárlos, þungunarfrenkur, regnbogaroðasótt, rósahnútar, æðapurpuri
- Hugsanleg vitglöp hjá eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4)
- Augnþurrkur
- Breytingar á samsetningu tárafilmu.

Hætta á brjóstakrabbameini

Allt að 2-föld hætta er á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum á samsettri estrógen-prógestagen meðferð, sem varir lengur en 5 ár.

Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er minni en sú áhætta sem sést hefur hjá þeim sem nota samsetta meðferð með estrógeni-prógestageni.

Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).

Áætluð heildaráhætta byggð á niðurstöðum úr stærstu slembiröðuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsókninni) og stærstu safngreiningunni á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér fyrir neðan.

Stærsta safngreiningin á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóna-uppbótar	Nýgengi á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-54 ára),	Áhættuhlutfall	Viðbótarlífelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum,
---------------------------------------	--	----------------	---

	sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót *		sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógen-prógestagen-samsetningar			
50	13,3	1,6	8,0

* Grunnildir nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m².

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum, mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóna- uppbótar (ár)	Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-59 ára) sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 10 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógen-prógestagen-samsetningar			
50	26,6	1,8	20,8

* Grunnildir nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m².

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

US WHI rannsóknir – Viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tíðni á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 árum, hjá hverjum 1.000 konum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
CEE estrógen eingöngu			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrógen-prógestagen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* WHI rannsókn á konum án legs, sem sýndi ekki aukna áhættu á brjóstakrabbameini.

** Þegar greiningin var takmörkuð við konur, sem höfðu ekki fengið kvenhormónauppbót áður en rannsóknin hófst, var ekki aukin áhætta á fyrstu 5 árum meðferðar. Eftir 5 ár var áhættan meiri en hjá þeim sem fengu ekki meðferð.

Hætta á legslímukrabbameini

Tíðni legslímukrabbameins er um það bil 5 tilvik hjá hverjum 1.000 konum með leg, sem ekki nota kvenhormónauppbót.

Ekki er mælt með kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu hjá konum með leg, þar sem hún eykur hættu á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4).

Í faraldsfræðilegum rannsóknum var aukin hættu á legslímukrabbameini frá 5 til 55 greind viðbótartilfelli, hjá hverjum 1.000 konum á aldrinum 50 til 65 ára, eftir því hversu lengi meðferð með estrógeni eingöngu hafði staðið yfir og eftir því hversu stór estrógenskammtur var notaður. Viðbót prógestagens við meðferð með estrógeni eingöngu í a.m.k. 12 daga hvers tíðahrings getur komið í veg fyrir þessar auknu hættu. Í „Million Women“ rannsókninni jók 5 ára samsett meðferð (lotubundin eða samfelld) með kvenhormónauppbót ekki hættuna á legslímukrabbameini (hlutfallsleg áhætta 1,0 (0,8-1,2)).

Hætta á krabbameini í eggjastokkum

Meðferð með kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eða með estrógeni-prógestageni hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá kvenhormónauppbót í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið kvenhormónauppbót í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilfelli greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá kvenhormónauppbót, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri aukningu á hlutfallslegri áhættu fyrir bláæðasegareki, þ.e. segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíku tilviki á fyrsta ári meðferðar með kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.4). Niðurstöður WHI rannsóknanna eru sýndar hér fyrir neðan.

WHI rannsóknir – Viðbótaráhætta á bláæðasegareki yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tíðni, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
Eingöngu estrógen til inntöku*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Samsett meðferð með estrógeni og prógestageni til inntöku			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Rannsókn á konum án legs.

Hætta á kransæðasjúkdómi

Hætta á kransæðasjúkdómi eykst lítillega hjá þeim sem eru eldri en 60 ára, sem eru á samsettri meðferð með kvenhormónauppbót með estrógeni og prógestageni (sjá kafla 4.4).

Hætta á heilaslagi

Meðferð með estrógeni eingöngu og samsett meðferð með estrógeni-prógestageni, tengist allt að 1,5-falt hlutfallslega aukinni hættu á heilaslagi. Hætta á heilablæðingu eykst ekki við notkun á kvenhormónauppbót.

Þessi hlutfallslega áhætta er ekki háð aldri eða meðferðarlengd, en grunnáhættan er mjög háð aldri. Heildaráhætta heilaslaga hjá konum sem fá kvenhormónauppbót eykst með hækkandi aldri (sjá kafla 4.4).

WHI rannsóknir sameinaðar – Viðbótaráhætta á heilaslagi yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Fjöldi, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Ekki var gerður greinarmunur á milli heilaslags vegna blóðþurrðar og vegna blæðingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni ofskömmtnunar estrógena til inntöku eru eymsli í brjóstum, ógleði, uppköst og/eða millitíðablæðingar. Ofskömmtnun prógestagena getur valdið depurð, þreytu, þrymlabólum og auknum hárvexti. Meðferð fer eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Prógestagen og estrógen, fast hlutfall, ATC flokkur: G03FA01.

Estradíól: Virka innihaldsefnið, samtengt 17 β -estradíól, er efnafræðilega og líffræðilega eins og það estradíól sem myndast í mönnum. Það kemur í stað minnkaðrar estrógenmyndunar hjá konum eftir tíðahvörf og dregur úr óþægindum af þeirra völdum.

Estrógen koma í veg fyrir beinþynningu eftir tíðahvörf eða brotnám eggjastokka.

Noretísterónasetat: Samtengt (synthetic) prógestagen með svipaða verkun og prógesterón, sem er náttúrulegt kvenhormón. Þar sem estrógen örva vöxt legslímu auka estrógen án mótvægisáðgerða hættu á ofvexti legslímu og krabbameini. Með því að bæta prógestageni við dregur úr hættu á ofvexti legslímu af völdum estrógens hjá konum með leg.

Eftir nokkurra vikna meðferð hefur dregið úr óþægindum af völdum tíðahvarfa.

Kliogest er samsetning til samfelldrar meðferðar með kvenhormónauppbót sem er notuð þegar óskað er eftir að komast hjá reglulegum blæðingum eins og verða þegar notuð er lotubundin eða kaflaskipt kvenhormónauppbót. 94% kvenna fengu tíðateppu (engar blæðingar eða blettablæðingar) á meðan á 10-12 mánaða meðferð stóð. Blæðingar og/eða blettablæðingar komu fram hjá 30% kvenna á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og hjá 6% eftir 10-12 mánaða meðferð.

Estrógenskortur eftir tíðahvörf tengist aukinni umsetningu beina og minnkandi beinmassa. Áhrif estrógena á beinþéttni eru skammtaháð. Verndandi áhrif virðast haldast eins lengi og meðferð stendur. Eftir að notkun kvenhormónauppbótar er hætt verður minnkun beinmassa svipuð og hjá konum sem ekki hafa verið í meðferð.

Upplýsingar úr WHI rannsókninni og rannsóknum sem heildargreiningar hafa verið gerðar á (meta-analysis of trials) sýna að notkun kvenhormónauppbótar, með estrógeni einu sér eða í samsetningu með prógestageni – hjá konum sem almennt séð eru heilbrigðar – minnki hættu á mjaðmar-, hryggjarliða- og öðrum beinþynningarbeinbrotum. Kvenhormónauppbót getur einnig komið í veg fyrir brot hjá konum með lága beinþéttni og/eða staðfesta beinþynningu en upplýsingar um þetta eru takmarkaðar.

Áhrif Kliogest á eyðingu steinefna úr beinum voru rannsökuð í slembaðri, tvíblindri samanburðar-rannsókn með lyfleysu, sem stóð í 2 ár á konum, sem komnar voru yfir tíðahvörf (n = 327, þar sem 48 tóku Kliogest). Allar konurnar fengu kalsíumuppbót 1.000 mg á dag. Kliogest dró marktækt úr beinþynningu í lendarhrygg, mjöðmum, framhandlegg og í öllum beinum líkamans í samanburði við

konur, sem fengu lyfleysu ásamt kalsíumuppbót. Hjá konum, sem nýverið höfðu gengið í gegnum tíðahvörf (1 til 5 ár frá síðustu tíðablæðingum), varð hlutfallsleg breyting á upphafsgildum á beinþéttni eftir 2 ára meðferð með Kliogest, $5,4 \pm 0,7\%$ í lendarhrygg, $2,9 \pm 0,8\%$ í lærleggshálsi og $5,0 \pm 0,9$ í lærhnútu. Hlutfall þeirra kvenna sem viðhéldu eða juku steinefnaþéttni í beinum meðan á meðferð með Kliogest stóð var 91% eftir 2 ára meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Örkristallað 17 β -estradíól frásogast hratt frá meltingarvegi eftir inntöku. Það umbrotnar umtalsvert við fyrstu umferð um lifur og í þörmum og næst hámarksþéttni í plasma, sem er um 44 pg/ml (161 pmól/l) (á bilinu 30-53 pg/ml (á bilinu 110-194 pmól/l)) innan 6 klst. eftir inntöku einnar Kliogest töflu. Helmingunartími 17 β -estradíóls er um 18 klst. Það berst um blóðrás bundið kynhormónabindiglóbúlíni (Sex hormone-binding-globulin) (37%) og við albúmín (61%), en aðeins um 1-2% eru óbundin. Umbrot 17 β -estradíóls verða að mestu í lifur og þörmum, en einnig í marklíffærum og myndast bæði umbrotsefni sem hafa minni virkni eða eru óvirk, þar með talið estrón, katekólestrógen og nokkur estrógensúlföt og glúkúróníðsambönd. Útskilnaður estrógena verður með galli, þar sem þau verða fyrir vatnsrofi og endurfrásogast (lifrar-þarmahringrás), en að mestu leyti verður brotthvarf í þvagi á líffræðilega óvirku formi.

Noretísterónasetat frásogast hratt eftir inntöku og umbrotnar í noretísterón (NET). Það umbrotnar við fyrstu umferð um lifur og þarma og hámarksþéttni í plasma, sem er um 9 ng/ml (30 nmól/l) (á bilinu 6-11 ng/ml (á bilinu 20-37 nmól/l)), næst innan 1 klst. eftir inntöku 1 mg. Lokahelmingunartími noretísteróns er um 10 klst. Noretísterón binst kynhormónabindiglóbúlíni (36%) og albúmíni (61%). Mikilvægustu umbrotsefnin eru ísómerar 5 α -tvíhýdró-noretísterón og fjórhýdró-noretísterón, sem skiljast aðallega út í þvagi sem súlfat eða glúkúróníðsambönd.

Noretísterónasetat hefur ekki áhrif á lyfjahvörf estradíóls.

Lyfjahvörf hjá öldruðum hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eitúráhrif estradíóls og noretísterónasetats eru vel þekkt. Ekki liggja fyrir gögn úr forklínískum rannsóknum sem skipta máli fyrir þann sem ávísar lyfinu og auka við þær upplýsingar, sem þegar koma fram í öðrum köflum samantektarinnar á eiginleikum lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Hýdroxýprópylsellulósi

Talkúm

Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Hvítar töflur:

Hýprómellósi

Þríasetín

Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli. Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

1x28 töflur eða 3x28 töflur í skífupakkningum með dagatali.

Skífupakkning, með dagatali með 28 töflum í, er gerð úr eftirtöldum þremur hlutum:

- Botninn er úr lituðu, ógegnsæju pólýprópýleni.
- Hringlaga lokið er úr gegnsæju pólýstýreni.
- Miðstykkið er úr lituðu, ógegnsæju pólýstýreni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 843355 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1986.
Dagsetning fyrstu útgáfu MR-markaðsleyfis: 22. september 2005.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. október 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

18. nóvember 2024.