

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 läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu estrogeeni-riippuvainen 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

Vaihevuosioireita 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 selvítettävä 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
- Tromboemolisen 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 endometriumien 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 päänsärlyn puhkeaminen
- Raskaus.

Endometriumien liikakasvu ja syöpä

Endometriumien 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 antaa viitteitä rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka

käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin kolmen vuoden käytön jälkeen.

Riski suurenee muutaman vuoden käytön jälkeen, mutta palautuu lähtötasolleen muutamassa (enintään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen.

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

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin 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 laskimotromboemboolian (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 laskimotromboemboolian 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 laskimotromboemboolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboemboolian 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 laskimotromboemboolioita, 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, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboemboolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

Sepelvaltimotauti

Tutkittaessa estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta 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-progestiiniyhdistelmä-valmistetta 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-progestiiniyhdistelmävalmisteeseen 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 iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitovalmisteita, lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen vajaatoiminta

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

Angioedeema

Estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita, erityisesti naisilla, joilla angioedeema on perinnöllinen.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretenttiota, 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.

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 määrittely) tai S-trijodityroniinin (S-T3, radioimmunologinen määrittely) 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. kortikosteroidija 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 yhdistelmähoidon tai pelkän estrogeenin 65 ikävuoden jälkeen.

Kliogest-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasipuutos (saamelaisten laktaasipuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, 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. antikonsulantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi). Ritonaviiri, telapreviiri 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.

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.

Etinyyliestradiolia sisältävien, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden on osoitettu alentavan plasman lamotrigiinipitoisuuksia merkittävästi, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Samanlainen yhteisvaikutus voi olla estradiolia sisältävän hormonikorvaushoitovalmisteen ja lamotrigiinin välillä. Sen vuoksi lamotrigiinin annostelua kohtausten estohoidossa voi olla tarpeen säätää.

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-progestiinkombinaatioille, 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 haittapahtumat 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 haittapahtumat, 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 kudokset</i>	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		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
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi, vatsakipu, vatsan pingotus tai epämukava olo	Ilmavaivat tai turvotuksen tunne vatsan alueella	
Iho ja ihonalainen kudokset			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 hättäv vaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja hättäv vaikutuksia, joiden syy-yhteys Kliogest-hoitoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Nämä spontaanit hättäv vaikutusilmoitukset 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 yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen reaktio tai sokki)
- Psykkiset häiriöt: unettomuus, levottomuus, libidon aleneminen tai lisääntyminen
- Hermosto: huimaus, aivohalvaus
- Silmät: näköhäiriöt
- Verisuonisto: vaikeutunut verenpaineen nousu
- Sydän: sydäninfarkti
- Ruoansulatuselimistö: dyspepsia, oksentelu
- Maksa ja sappi: sappirakon sairaus, sappikivitauti, sappikivitaudin vaikeutuminen tai uudelleen puhkeaminen
- Iho ja ihonalainen kudos: seborrea, ihottuma, angioneuroottinen turvotus
- Sukupuolielimet ja rinnat: endometriumin liikakasvu, vulvovaginaalinen pruritus
- Tutkimukset: painon lasku, verenpaineen nousu.

Muita hättäv vaikutuksia, 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 sairastumisriski on oleellisesti pienempi kuin yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa käyttävien.

Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Tulokset laajimmasta satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI-tutkimus) ja laajimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (Million Women Study, MWS-tutkimus) on esitetty alla.

Million Women Study – Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Lisätapauksia / 1 000 naista, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa / 5 vuotta*	Riskisuhde**	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä teollisuusmaissa.

** Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio vaan kasvaa käytön keston myötä.

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

USA WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 lumelääkeriikeryhmän 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 rintasyöpäriskin 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.

Laskimotromboemboolian 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 hormonikorvaus- hoidon 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 ammattilaisia 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 17 β -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 endometriumien kasvua, pelkästään estrogeenia annosteltaessa endometriumien liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää estrogeenista johtuvaa endometriumien 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 sykliin 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.

Menopaussin 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, distaalissa värttinäluussa 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 Farmakokineetiikka

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 noretisteroniannoksen 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 määrääjälle, jota ei olisi esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hydroksipropyyliselluloosa
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Triasetiini
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Pidä päiväkirasia ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

1 x 28 tai 3 x 28 tabletin päiväripakkaus.

28 tabletin päiväkirasia 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 pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

21.01.2016