

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Kliogest 2 mg/1 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg estradiola (v obliki estradiol hemihidrata) in 1 mg noretisteronacetata.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 36,3 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, filmsko obložene bikonveksne tablete z vtisnjnim napisom NOVO 281, premera 6 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) simptomov pomanjkanja estrogenov pri ženskah v pomenopavzalnem obdobju, ki so zadnjo menstruacijo imele pred več kot 1 letom.

Preprečevanje osteoporoze pri ženskah v pomenopavzalnem obdobju z visokim tveganjem za zlome v prihodnje, ki ne prenašajo ali imajo kontraindikacije za druga zdravila, odobrena za preprečevanje osteoporoze (glejte tudi poglavje 4.4).

Izkušnje z zdravljenjem žensk po 65. letu so omejene.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kliogest je zdravilo za stalno kombinirano HNZ, namenjeno uporabi pri ženskah z intaktno maternico. Tablete je treba jemati peroralno, po eno tableto enkrat na dan, brez prekinitve in po možnosti vsak dan ob istem času.

Za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja pomenopavznih simptomov je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga uporabljati najkrajši možni čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Ženske z amenorejo, ki ne uporabljajo HNZ, in tiste, ki preidejo z drugega kontinuiranega kombiniranega zdravila za HNZ, lahko začnejo jemati zdravilo Kliogest kateri koli dan, ki jim ustreza. Pri ženskah, ki preidejo s sekvenčnih shem za HNZ, se mora zdravljenje začeti takoj po koncu odtegnitvene krvavitve.

Če bolnica pozabi vzeti tableto, mora pozabljeno tableto vzeti čim prej v naslednjih 12 urah. Če je preteklo več kot 12 ur, je potrebno tableto zavreči. V primeru pozabljenega odmerka se poveča verjetnost vmesne krvavitve in krvavkastega izcedka.

### 4.3 Kontraindikacije

- Rak dojke, v anamnezi ali sum nanj,
- znani estrogensko odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija), v anamnezi ali sum nanje,
- diagnostično nepojasnjena krvavitev iz spolovil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- znana trombofilna motnja (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina (glejte poglavje 4.4)),
- aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt),
- akutna bolezen jeter ali anamneza o bolezni jeter, v kolikor se testi jetrne funkcije niso normalizirali,
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- porfirija.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov je HNZ dovoljeno uvesti le v primeru simptomov, ki neugodno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba tveganja in koristi natančno oceniti vsaj enkrat na leto; HNZ se sme nadaljevati le, dokler koristi odtehtajo tveganja.

Dokazi o tveganjih, povezanih z zdravljenjem prezgodnje menopavze z uporabo HNZ so omejeni. Zaradi nizke ravni absolutnega tveganja pri mlajših ženskah, bi lahko bilo ravnotežje med koristjo in tveganjem bolj ugodno pri mlajših ženskah, kot pri starejših.

#### Zdravniški pregled in spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba vzeti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) mora temeljiti na dobljenih podatkih in kontraindikacijah ter opozorilih za uporabo. Med zdravljenjem so priporočljivi redni pregledi; njihovo pogostnost in naravo je treba prilagoditi posameznici. Ženskam je treba povedati, o kakšnih spremembah v dojkah morajo obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte podpoglavje »Rak dojke«, spodaj). Preiskave, vključno s primernimi metodami slikanj, npr. mamografijo, je treba opravljati v skladu z veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

#### Stanja, ki zahtevajo nadzor

Če je katero od spodaj naštetih stanj prisotno, se je pojavilo v preteklosti oz. se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem, je treba bolnico natančno nadzirati. Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Kliogest ponovijo ali poslabšajo naslednje bolezni, zlasti:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza,
- dejavniki tveganja za tromboembolične motnje (glejte spodaj),
- dejavniki tveganja za estrogensko odvisne tumorje, npr. dedna dispozicija za raka dojke v 1. kolenu,
- hipertenzija,
- bolezni jeter (npr. adenom jeter),
- diabetes mellitus s prizadetostjo žil ali brez nje,
- holelitiaza,
- migrena ali (hud) glavobol,
- sistemski eritematozni lupus,
- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj),
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza.

#### Razlogi za takojšnjo opustitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrije kontraindikacija ali se pojavi kaj od naslednjega:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter,
- pomembno zvišanje krvnega tlaka,
- novonastali glavobol migrenskega tipa,
- nosečnost.

#### Hiperplazija endometrija in karcinom endometrija

Med dolgotrajno uporabo samih estrogenov se pri ženskah z ohranjeno maternico poveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinoma na njem. Opisano tveganje za raka endometrija se pri ženskah, ki jemljejo samo estrogene, poveča od 2 do 12-krat v primerjavi z neuporabnicami, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Po končanju zdravljenja je tveganje lahko povečano še najmanj 10 let.

Pri nehisterektomiranih ženskah dodajanje progestogena ciklično vsaj 12 dni na mesec/28-dnevni cikel ali stalno kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prepreči čezmerno tveganje, povezano z estrogenskim HNZ.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavkast izcedek. Če se vmesna krvavitev ali krvavkast izcedek nadaljuje po prvih mesecih zdravljenja, se pojavi po določenem času med zdravljenjem ali se nadaljuje še po prekinitvi zdravljenja, je treba vzrok raziskati; to lahko obsega tudi biopsijo endometrija zaradi izključitve endometrijskega malignoma.

#### Rak dojke

Zbrani dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ ali samo estrogensko HNZ; to tveganje je odvisno od trajanja HNZ.

V randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju Women's Health Initiative study (WHI) in metaanalizi prospektivnih epidemioloških študij so dosledno ugotovili zvečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, ki postane očitno po približno 3 (1–4) letih uporabe (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, zlasti kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje, povečuje gostoto na mamografskih posnetkih. To lahko neugodno vpliva na radiološko odkrivanje raka dojke.

#### Rak jajčnikov

Rak jajčnikov se pojavlja veliko redkeje kot rak dojke. Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progestogenskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje. Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

#### Venska trombembolija

HNZ je povezano z 1,3 do 3-krat večjim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Takšni dogodki so verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.8).

Bolnice z znanimi trombofilnimi stanji imajo večje tveganje za VTE. HNZ lahko prispeva k temu tveganju, zato je pri takšnih bolnicah HNZ kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Med splošno priznanimi dejavniki tveganja za VTE so jemanje estrogenov, starost, večje operacije, podaljšana imobilizacija, debelost (indeks telesne mase > 30 kg/m<sup>2</sup>), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni enotnega mnenja.

Tako kot pri vseh pooperacijskih bolnikih je treba pozornost nameniti preventivnim ukrepom za preprečitev VTE po operacijah. Če je verjetno, da bo elektivni operaciji sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo HNZ prekiniti od 4 do 6 tednov prej. Zdravljenja se ne sme znova začeti, dokler ni ženska povsem mobilizirana.

Ženskam brez osebne anamneze VTE, ki imajo sorodnika z anamnezo venske tromboembolije v zgodnji starosti v prvem kolenu, je mogoče ponuditi presejalno testiranje; v tem primeru je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (presejanje odkrije le del trombofilnih motenj).

HNZ je kontraindicirano, če je pri družinskih članih ugotovljena z vensko tromboembolijo povezana trombofilna motnja ali če je motnja "huda" (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C, ali kombinacija motenj).

Pri ženskah, ki že prejemajo dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje, je treba koristiti in tveganja HNZ natančno pretehtati.

Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je zdravlilo treba prenehati uporabljati. Bolnicam je treba naročiti, da se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, če opazijo možne simptome tromboembolije (npr. bolečo oteklost noge, nenadno bolečino v prsih, dispnejo).

#### Bolezen koronarnih arterij

Randomizirana kontrolirana preskušanja niso pokazala zaščite pred miokardnim infarktom pri ženskah z obstoječo boleznijo koronarnih arterij ali brez nje, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ.

Med uporabo kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ se relativno tveganje za bolezen koronarnih arterij nekoliko poveča. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za bolezen koronarnih arterij zelo odvisno od starosti, je pri zdravih ženskah blizu menopavze število dodatnih primerov te bolezni zaradi uporabe estrogensko-progestogenske kombinacije zelo majhno, a se z višjo starostjo poveča.

#### Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogensko-progestogensko in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali trajanjem menopavze ne spreminja. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.8).

#### Hipotiroidizem

Bolnicam, ki prejemajo nadomestke ščitničnih hormonov je treba med uporabo HNZ redno preverjati delovanje ščitnice za zagotovitev, da so koncentracije ščitničnih hormonov znotraj sprejemljivih območij.

#### Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic skrbno spremljati.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so pri tej motnji med estrogenskim zdravljenjem opisani redki primeri velikega zvišanja trigliceridov v plazmi, ki so povzročili pankreatitis.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Estrogeni zvišajo raven vezalnega globulina za tiroksin (TBG – thyroid binding globulin) in tako zvišajo raven celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z beljakovinsko vezanim jodidom (PBI – protein-bound iodine), koncentracijo T4 (s kolono ali radioimunskim preskusom) ali koncentracijo T3 (z radioimunskim preskusom). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar odraža zvišanje TBG. Koncentraciji prostega T4 in T3 sta nespremenjeni. Zvišane so lahko še druge vezavne

beljakovine v serumu tj. vezalni globulin za kortikoide (CBG – corticoid binding globulin), kar povzroči zvišanje kortikosteroidov v obtoku, in vezalni globulin za spolne hormone (SHBG – sex-hormone-binding globulin), kar povzroči zvišanje spolnih steroidov v obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko druge beljakovine v plazmi (angiotenzinogen/reninski substrat, alfa-I-antitripsin in ceruloplazmin).

Uporaba HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Nekateri izsledki kažejo, da je tveganje za verjetno demenco večje pri ženskah, ki začnejo uporabljati stalno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

#### Zvišanje vrednosti ALT

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti značilno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir. Glejte poglavje 4.5.

Zdravilo Kliogest vsebuje laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Presnovo estrogenov in progesterogenov lahko zveča sočasna uporaba snovi, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, zlasti encime citokroma P450; med takšnimi so antiepileptiki (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir in nelfinavir, ki so sicer znani kot močni zaviralci, pa – nasprotno – med sočasno uporabo s steroidnimi hormoni delujejo kot induktorji. Zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov in progesterogenov.

Klinično lahko povečana presnova estrogenov in progesterogenov povzroči zmanjšanje učinka in spremembe materničnih krvavitev.

#### Vpliv zdravil za HNZ, ki vsebujejo estrogen, na delovanje drugih zdravil

Hormonski kontraceptivi, ki vsebujejo estrogene, pomembno zmanjšajo plazemsko koncentracijo lamotrigina, kadar se uporabljajo sočasno, zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina. To lahko zmanjša nadzor epileptičnih napadov. Čeprav morebitnega medsebojnega delovanja med hormonskim nadomestnim zdravljenjem in lamotriginom niso preučevali, je pričakovati, da obstaja podobno medsebojno delovanje, ki bi lahko pri ženskah, ki jemljejo obe zdravili sočasno, vodilo v poslabšanje nadzora epileptičnih napadov.

#### Farmakodinamično medsebojno delovanje

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z estrogeni lahko vpliva na nekatere laboratorijske preiskave, npr. test za glukozno toleranco ali delovanje ščitnice.

Zdravila, ki zavrejo aktivnost jetrnih mikrosomskih encimov, vpletenih v presnovo zdravil, npr. ketokonazol, lahko povečajo koncentracijo učinkovin zdravila Kliogest v obtoku.

Sočasna uporaba ciklosporina in zdravila Kliogest lahko povzroči povečane krvne koncentracije ciklosporina, kreatinina in transaminaz zaradi zmanjšanega metabolizma ciklosporina v jetrih.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zdravilo Kliogest ni indicirano med nosečnostjo.

Če ženska med uporabo zdravila Kliogest zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Klinični podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti kažejo neželene učinke noretisterona na plod. Ob odmerkih, večjih od tistih, ki se ponavadi uporabljajo v pripravkih za peroralno kontracepcijo in HNZ, so opazili maskulinizacijo ženskih plodov.

Izsledki večine doslej opravljenih epidemioloških študij, relevantnih glede naključne izpostavljenosti ploda kombinacijam estrogenov in progesterogenov, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

##### Dojenje

Zdravilo Kliogest ni indicirano med dojenjem.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, da bi zdravilo Kliogest vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Klinične izkušnje

V kliničnih preskušanjih zdravila Kliogest so bili najpogosteje opisani neželeni učinki krvavitve iz nožnice in bolečine v dojkah/občutljivost dojk; zabeležili so jih pri približno 10 do 30 % bolnic. Nožnične krvavitve so se ponavadi pojavile v prvih mesecih zdravljenja. Bolečine v dojkah so ponavadi izginile po nekaj mesecih zdravljenja. V spodnji tabeli so navedeni vsi neželeni učinki, ki so bili v randomiziranih kliničnih preskušanjih pogostejši pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Kliogest ali podobnimi zdravili za HNZ, kot pri prejemnicah placeba in so po splošni presoji lahko povezani z zdravljenjem.

<b>Organski sistem</b>	<b>zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>pogosti ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>občasni ≥ 1/1000, &lt; 1/100</b>	<b>redki ≥ 1/10 000, &lt; 1/1000</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		genitalna kandidoza ali vaginitis, glejte tudi »Motnje reprodukcije in dojk«		
<b>Bolezni imunskega</b>			preobčutljivost, glejte tudi	

<b>Organski sistem</b>	<b>zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>pogosti ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>občasni ≥ 1/1000, &lt; 1/100</b>	<b>redki ≥ 1/10 000, &lt; 1/1000</b>
<b>sistema</b>			»Bolezni kože in podkožja«	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zastajanje tekočine, glejte tudi »Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije«		
<b>Psihiatrične motnje</b>		depresija ali poslabšanje depresije	živčnost	
<b>Bolezni živčevja</b>		glavobol, migrena ali poslabšanje migrene		
<b>Žilne bolezni</b>			povrhnji tromboflebitis	pljučna embolija, globoki tromboflebitis
<b>Bolezni prebavil</b>		navzea, bolečine v trebuhu, napetost v trebuhu ali nelagodje v trebuhu	flatulenca ali napenjanje	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			alopecija, hirsutizem ali akne srbenje ali urtikarija	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečine v hrbtu, krči v nogah		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	bolečine v dojkah ali občutljivost dojk,  nožnična krvavitev	edem dojk ali povečanje dojk,  pojav, ponoven pojav ali poslabšanje materničnih miomov		

<b>Organski sistem</b>	<b>zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>pogosti ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>občasni ≥ 1/1000, &lt; 1/100</b>	<b>redki ≥ 1/10 000, &lt; 1/1000</b>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		periferni edemi	neučinkovitost zdravila	
<b>Preiskave</b>		zvečanje telesne mase		

#### Izkušnje po začetku trženja

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov na zdravilo so bili spontano prijavljeni spodaj opisani; po splošni presoji so lahko povezani z uporabo zdravila Kliogest. Pogostnost poročanja teh spontanih neželenih učinkov na zdravilo je zelo redko (< 1/10 000, neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)). Izkušnje po začetku trženja so podvržene pomanjkljivemu poročanju, predvsem trivialnih in dobro poznanih neželenih učinkov. Navedene pogostnosti je treba tolmačiti v tej luči:

- benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi): rak endometrija,
- bolezen imunskega sistema: generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija/šok),
- psihiatrične motnje: nespečnost, anksioznost, zmanjšanje libida, zvečanje libida,
- bolezn živčevja: omotica, možganska kap,
- očesne bolezni: motnje vida,
- bolezni srca: miokardni infarkt,
- žilne bolezni: poslabšanje hipertenzije,
- bolezni prebavil: dispepsija, bruhanje,
- bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: bolezen žolčnika, holelitiaza, poslabšanje holelitiaze, ponoven pojav holelitiaze,
- bolezni kože in podkožja: seboreja, izpuščaj, angionevrotični edem,
- bolezni reproduktivnega sistema in dojk: hiperplazija endometrija, vulvovaginalni pruritus,
- preiskave: zmanjšanje telesne mase, zvišanje krvnega tlaka.

V povezavi z estrogensko-progestogenskimi zdraviljenji so bili opisani naslednji neželeni učinki:

- bolezni kože in podkožja: kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, žilna purpura,
- verjetna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4),
- suhe oči,
- spremembe v sestavi solznega sloja.

#### Tveganje za raka dojke

Pri ženskah, ki so kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prejemale več kot 5 let, je opisano do 2-krat večje tveganje za diagnosticiranje raka dojke.

Povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje je manjše kot pri ženskah, ki uporabljajo kombinacije estrogena in progesterona.

Raven tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).

Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

#### **Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij**

##### **Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Starost ob začetku HNZ (leta)</b>	<b>Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli</b>	<b>Razmerje tveganja</b>	<b>Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ</b>
--	--	--------------------------	--

	<b>uporabljale HNZ, v 5-letnem obdobju (50 – 54 let)*</b>		<b>po 5 letih uporabe</b>
<b>Samo estrogensko HNZ</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinacija estrogena in progestogena</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Opomba: Ker se osnovna incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

#### Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)

<b>Starost ob začetku HNZ (leta)</b>	<b>Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale hormonskega nadomestnega zdravljenja v 10-letnem obdobju (50–59 let)*</b>	<b>Razmerje tveganja</b>	<b>Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 10 letih</b>
<b>Samo estrogensko HNZ</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinacija estrogena in progestogena</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Opomba: Ker se osnovna incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

#### Študije *US WHI* – dodatno tveganje za raka dojke po 5-letni uporabi

<b>Razpon starosti (leta)</b>	<b>Incidenca na 1000 žensk v kraku s placebom v 5 letih</b>	<b>Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja</b>	<b>Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih uporabe (95 % interval zaupanja)</b>
<b>Samo estrogen – CEE</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
<b>CEE+MPA estrogen-progesteron**</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

\* Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki niso imele večjega tveganja za raka dojke.

\*\* Če je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih ni bilo opaznega večjega tveganja zaradi zdravljenja. Po 5 letih je bilo tveganje večje kot med neuporabnicami.

#### Tveganje za raka endometrija

Tveganje za raka endometrija je približno 5 na 1000 žensk z maternico, ki ne prejemajo HNZ.

Pri ženskah z maternico samo estrogensko HNZ ni priporočljivo, ker poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Odvisno od trajanja samo estrogenskega zdravljenja in odmerka estrogena se je tveganje za raka endometrija v epidemioloških študijah povečalo za 5 do 55 dodatnih diagnosticiranih primerov na 1000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Dodatek progestogena samo estrogenskemu zdravljenju za vsaj 12 dni na ciklus lahko prepreči to večje tveganje. V študiji *Million Women Study* 5-letno kombinirano (sekvenčno ali stalno) HNZ ni povečalo tveganja za raka endometrija (relativno tveganje 1,0 (0,8–1,2)).

#### Tveganje za raka jajčnikov

Uporaba samo estrogenskega ali kombinacije estrogenskega in progestogenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje: 1,43; 95 % IZ: 1,31-1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2000.

#### Tveganje za vensko tromboembolijo

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za nastanek venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takšnega dogodka je verjetnejši v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Rezultati študij WHI so prikazani spodaj.

#### **Študije WHI – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo**

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih uporabe (95 % interval zaupanja)
<b>Samo estrogen peroralno*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
<b>Kombinirani estrogen-progestogen peroralno</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Študija pri ženskah brez maternice.

#### Tveganje za bolezen koronarnih arterij

Tveganje za bolezen koronarnih arterij je nekoliko večje pri uporabnicah kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ, starejših od 60 let (glejte poglavje 4.4).

#### Tveganje za ishemično možgansko kap

Uporaba samo estrogenskega ali estrogensko-progestogenskega zdravljenja sta povezani z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za možgansko kap zaradi krvavitve (hemoragična kap) se med HNZ ne poveča.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, nasprotno pa je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti. Celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ se s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.4).

#### **Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap\* v 5 letih uporabe**

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih uporabe (95 % interval zaupanja)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Razlikovanja med ishemično in hemoragično možgansko kapjo ni bilo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi prevelikega odmerjanja peroralnih estrogenov so občutljivost dojke, navzea, bruhanje in/ali metroragija. Preveliko odmerjanje progestogenov lahko povzroči depresijo, izčrpanost, akne in hirsutizem. Zdravljenje mora biti simptomatsko.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: progestogeni in estrogeni, kombinacije. Oznaka ATC: G03FA01.

Estradiol: učinkovina, sintezni 17 $\beta$ -estradiol, je kemično in biološko identična endogenemu človeškemu estradiolu. Nadomešča izpad nastajanja estrogena pri ženskah v pomenopavzalnem obdobju in blaži menopavzne simptome.

Estrogeni preprečujejo izgubljanje kostne mase po menopavzi ali ovariektomiji.

Noretisteronacetat: sintetični progestogen, ki deluje podobno kot progesteron, ki je naravni ženski spolni hormon. Estrogeni spodbujajo rast endometrija, zato neoponirani estrogeni povečujejo tveganje za hiperplazijo endometrija in za raka endometrija. Dodatek progestogena pri nehisterektomiranih ženskah zmanjša tveganje za hiperplazijo endometrija, ki je povezano z estrogenom.

Do olajšanja menopavznih simptomov pride v prvih tednih zdravljenja.

Kliogest je zdravilo za stalno kombinirano HNZ, ki se uporablja z namenom, da bi se izognili rednim odtegnitvenim krvavitvam, ki spremljajo ciklično ali sekvenčno HNZ. V 10 do 12 mesecih zdravljenja je bila amenoreja ugotovljena pri 94 % žensk. Vmesne krvavitve in/ali krvavkast izcedek so opazili pri 30 % žensk v prvih 3 mesecih zdravljenja in pri 6 % v obdobju od 10. do 12. meseca zdravljenja.

Pomanjkanje estrogenov v menopavzi je povezano z večjim presnovnim obratom kosti in zmanjšanjem kostne mase. Učinek estrogenov na kostno mineralno gostoto je odvisen od odmerka. Kaže, da je zaščita učinkovita, dokler traja zdravljenje. Kostna masa se po prekinitvi HNZ zmanjšuje podobno hitro kot pri ženskah, ki niso bile zdravljene.

Ugotovitve preskušanja WHI in meta-analiza preskušanj kažejo, da trenutno (tj. potekajoče) HNZ, samo estrogensko ali v kombinaciji s progestogenom, uporabljeno pri pretežno zdravih ženskah, zmanjša tveganje za zlom kolka, vretenc in drugih osteoporotičnih zlomov. HNZ lahko tudi prepreči zlome pri ženskah z majhno kostno gostoto in/ali razvito osteoporozo, vendar so dokazi o tem omejeni.

Učinke zdravila Kliogest na kostno mineralno gostoto so proučevali v 2-letnem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju žensk po menopavzi (n = 327, vključno z 48 na tabletah Kliogest). Vse ženske so dobivale dodatek 1000 mg kalcija na dan. V primerjavi s stanjem žensk, ki so dobivale placebo in dodatek kalcija, je Kliogest značilno preprečil izgubljanje kostnine v ledveni hrbtenici, celotnem kolku, distalni koželjnici in vsem telesu. Pri

ženskah v zgodnji pomenopavzi (od 1 do 5 let po zadnji menstruaciji) se je po 2 letih zdravljenja z zdravilom Kliogest kostna mineralna gostota v primerjavi z izhodiščem spremenila za  $5,4 \pm 0,7$  % v ledveni hrbtenici, za  $2,9 \pm 0,8$  % v vratu stegenice in za  $5,0 \pm 0,9$  % v stegneničnem trohantru. Delež žensk, ki se jim je kostna mineralna gostota med zdravljenjem z zdravilom Kliogest ohranila ali povečala, je bil po 2 letih zdravljenja 91 %.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se  $17\beta$ -estradiol v mikronizirani obliki hitro absorbira iz prebavil. Podvržen je znatni presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih prebavnih organih; največjo koncentracijo v plazmi – približno 44 pg/ml (161 pmol/l) (razpon: 30–53 pg/ml (razpon: 110-194 pmol/l)) – doseže v 6 urah po zaužitju 1 tablete Kliogest. Razpolovni čas  $17\beta$ -estradiola je približno 18 ur. Kroži vezan na SHBG (37 %) in albumin (61 %); nevezanega je samo približno 1–2 %.  $17\beta$ -estradiol se presnavlja predvsem v jetrih in črevesu, a tudi v ciljnih organih; presnova vključuje nastajanje manj aktivnih ali neaktivnih presnovkov, med njimi estrona, kateholestrogenov ter več estrogenskih sulfatov in glukuronidov. Estrogeni se izločijo v žolču, hidrolizirajo in reabsorbirajo (enterohepatično kroženje), v glavnem pa se izločajo z urinom v biološko neaktivni obliki.

Po peroralni uporabi se noretisteronacetat hitro absorbira in spremeni v noretisteron (NET). Podvržen je presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih enteričnih organih; največjo koncentracijo v plazmi – približno 9 ng/ml (30 nmol/l) (razpon: 6–11 ng/ml (razpon: 20-37 nmol/l)) – doseže v 1 uri po zaužitju 1 mg. Terminalni razpolovni čas NET je približno 10 ur. NET se veže na SHBG (36 %) in na albumin (61 %). Najpomembnejši presnovki so izomeri  $5\alpha$ -dihidro-NET in tetrahidro-NET, ki se v glavnem izločijo v urinu kot sulfatni ali glukuronidni konjugati.

Noretisteronacetat ne vpliva na farmakokinetične lastnosti estradiola.

Farmakokinetične lastnosti pri starejših ljudeh niso raziskane.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksične značilnosti estradiola in noretisteronacetata so dobro znane. Za predpisovalca ni drugih pomembnih predkliničnih podatkov razen tistih, ki so vključeni že v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
hidroksipropilceluloza  
smukec  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

Bele tablete:  
hipromeloza  
triacetin  
smukec

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne shranjujte v hladilniku. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

1 x 28 tablet in 3 x 28 tablet v koledarskem pakiranju.

Koledarsko pakiranje z 28 tabletami je sestavljeno iz 3 delov:

- podlage iz obarvanega, neprozornega polipropilena,
- obročastega pokrovčka iz prozornega polistirena,
- osrednje kazalne ploščice iz obarvanega neprozornega polistirena.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsvaerd  
Danska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/00845/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 7. 1992  
Datum zadnjega podaljšanja: 26. 3. 2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 9. 2024