

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Kliogest 2 mg/1 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller:

Estradiol 2 mg (som estradiolhemihydrat) samt noretisteronacetat 1 mg.

Hjälpämne: Laktosmonohydrat 37,4 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

Vita filmdragerade, bikonvexa tabletter märkta NOVO 281. Diameter 6 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor mer än 1 år efter menopaus.

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

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kliogest är ett preparat för kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling av kvinnor med kvarvarande uterus. En tablett intas oralt varje dag utan uppehåll, helst vid samma tid på dygnet.

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

Kvinnor med amenorré som inte får HRT eller kvinnor som går över från annan kontinuerlig kombinerad HRT kan påbörja behandling med Kliogest när helst det passar. För kvinnor som går över från sekvenspreparat bör behandlingen påbörjas direkt efter att bortfallsblödning upphört.

Om patienten glömt att ta en tablett, ska tabletten kasseras. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne
- Porfyri

4.4 Varningar och försiktighet

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

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

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

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

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

- Uterusmyom eller endometriosis
- Tidigare egen tromboembolisk sjukdom eller riskfaktorer för detta (se nedan avsnittet ”Venös tromboembolisk sjukdom”)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t ex leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan avsnittet ”Endometriehyperplasi”)
- Epilepsi
- Astma

- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

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

Endometriehyperplasi

Risken för endometriehyperplasi och endometriecancer är ökad när enbart östrogen ges under lång tid (se avsnitt 4.8). Tillägg av ett gestagen under minst 12 dagar per behandlingscykel hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar påtagligt denna risk.

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

Bröstcancer

En randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative study (WHI), och epidemiologiska studier, inklusive the Million Women Study (MWS), har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen, östrogen-gestagen i kombination eller tibolon som HRT under flera år (se avsnitt 4.8). För samtliga HRT-preparat blir överrisken påtaglig inom några få års användning och ökar med behandlingstidens längd men återgår till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom några få (högst fem) år efter avslutad behandling.

I MWS var den relativa risken för bröstcancer vid behandling med konjugerade ekvina östrogener (conjugated equine oestrogens, CEE) eller estradiol (E2) högre i kombination med gestagen, oavsett om gestagenet gavs sekventiellt eller kontinuerligt och oavsett typ av gestagen. Det fanns inget som tydde på att olika administreringsvägar gav olika risk.

I WHI-studien kunde behandling med kontinuerliga konjugerade ekvina östrogener och medroxiprogesteronacetat (CEE + MPA) sammankopplas med bröstcancer, som var något större och oftare hade lokala lymfkörtelmetastaser jämfört med placebo.

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

Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är förenad med en högre relativ risk för venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. En randomiserad kontrollerad studie och epidemiologiska studier fann en två- till trefaldigt högre risk hos behandlade kvinnor jämfört med icke behandlade. För kvinnor som inte använder HRT uppskattas att det under en 5-års period inträffar ungefär 3 fall av VTE per 1000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 8 fall per 1000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av VTE under en 5-årsperiod hos friska kvinnor

som använder HRT uppskattas till mellan 2 och 6 (bästa estimat = 4) per 1000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 5 och 15 (bästa estimat = 9) per 1000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare.

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar egen eller familjär förekomst av VTE, uttalad fetma (BMI >30 kg/m²) och systemisk lupus erythematosus (SLE). Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbråck i samband med VTE.

Kvinnor med egen anamnes på VTE eller känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT kan öka denna risk. Vid egen eller stark familjär anamnes på VTE eller anamnes på återkommande spontanabort ska utredning göras för att utesluta anlag för trombofili. Tills dess att en bedömning av trombofili faktorer har gjorts eller antikoagulantibehandling inletts är HRT kontraindicerad. Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som behandlas med antikoagulantia.

Risken för VTE kan tillfälligt öka vid långvarig immobilisering, vid betydande trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, speciellt efter ingrepp i bukhålan eller efter ortopediska ingrepp i nedre extremiteterna, bör uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet övervägas. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

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

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa några positiva kardiovaskulära effekter med kontinuerlig kombinerad behandling med CEE och MPA. Två stora kliniska studier (WHI och HERS d.v.s. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) påvisade en möjlig ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet under första behandlingsåret och inga tecken på allmän positiv effekt. Det finns endast begränsade data från randomiserade kontrollerade studier avseende kardiovaskulär sjuklighet eller dödlighet med andra HRT-produkter. Därför är det oklart om fynden avseende de konjugerade preparaten också gäller för andra HRT-produkter.

Stroke

En stor randomiserad klinisk studie (WHI-studien) fann, såsom ett sekundärt resultatutfall, en ökad risk för ischemisk stroke hos friska kvinnor, som behandlades med CEE och MPA kontinuerligt. För kvinnor som inte använder HRT uppskattades antalet fall av stroke under en period på 5 år vara omkring 3 per 1000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 11 per 1000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av stroke hos kvinnor som tar konjugerade östrogener och MPA under 5 år uppskattades vara mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1) per 1000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 1 och 9 (bästa estimat = 4) per 1000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Det är inte känt om den ökade risken även gäller för andra HRT-produkter.

Ovarialcancer

Långtidsbehandling (minst 5–10 år) med enbart östrogen hos kvinnor, som genomgått hysterektomi, har associerats med en ökad risk för ovarialcancer i några epidemiologiska

studier. Det är oklart om långtidsbehandling med HRT-kombinationspreparat innebär en annorlunda risk än behandling med enbart östrogen.

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga. Patienter med terminal njurinsufficiens ska noga observeras, då det kan förväntas att nivån av cirkulerande aktiva innehållsämnen i Kliogest är förhöjd.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer med pankreatit har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Östrogener ökar mängden av tyreoidabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3 nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Fritt T4 och fritt T3 är opåverkat. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t ex kortikosteroidbindande globulin (CBG) och sex hormone binding globulin (SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria, biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Det finns inga säkra bevis för förbättrad kognitiv funktion. Det finns vissa bevis från WHI studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinationen CEE och MPA kontinuerligt efter 65 års ålder. Det är inte känt om dessa resultat gäller för yngre postmenopausala kvinnor eller för andra HRT-produkter.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t ex fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t ex rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener är minskad effekt och möjligen ändrad blödningsprofil.

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Kliogest är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under pågående behandling med Kliogest ska behandlingen snarast avbrytas.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter, som exponerats för noretisteron tyder på att noretisteron kan ha fosterskadande effekter. Vid högre doser än som normalt används i preventivmedel och HRT har maskulinisering av kvinnliga foster observerats. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster, när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och gestagen.

Amning

Kliogest är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

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

| Organsystem | Mycket vanlig >1/10 | Vanlig >1/100; <1/10 | Mindre vanlig >1/1 000; <1/100 | Sällsynt >1/10 000; <1/1 000 |
|---|------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Infektioner och infestationer | | Genital candidainfektion, vaginit | | |
| Immunsystemet | | | Överkänslighet | |
| Metabolism och nutrition | | Vätskeretention | | |
| Psykiska störningar | | Depression eller försämrad depression | Nervositet | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Huvudvärk, migrän, försämrad migrän | | |
| Blodkärl | | | Ytlig tromboflebit | Lungemboli Djup ventrombos |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| Magtarmkanalen | | Illamående Smärtor, spändhet, obehagskänslor i buken | Gaser, uppkördhet | |
| Hud och subkutan vävnad | | | Alopecia, hirsutism, acne, klåda, urtikaria | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Ryggsmärtor, benkramp | | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Smärta/ ömhet i bröstet, vaginalblödning | Bröstförstoring/ ödem, uterusfibroid, försämring av/ återkommande uterusfibroid | Bröstcancer, se nedan. | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället | | Perifera ödem | | |
| Undersökningar | | Viktökning | | |

Bröstcancer

Den totala risken för bröstcancer ökar med ökad duration av HRT hos kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT, enligt resultat från ett stort antal epidemiologiska studier och en randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative (WHI).

För HRT med enbart östrogen, visar en reanalys av originaldata från 51 epidemiologiska studier (i vilka >80% av HRT användningen bestod av preparat enbart innehållande östrogen) och från den epidemiologiska MWS-studien att den relativa risken (RR) är ungefär lika stor, d.v.s. 1,35 (95% CI 1,21–1,49) respektive 1,30 (95% CI 1,21–1,40).

För HRT med östrogen och gestagen i kombination har flera epidemiologiska studier rapporterat en ökad totalrisk för bröstcancer jämfört med enbart östrogen.

MWS rapporterade att olika typer av HRT med östrogen-gestagen i kombination kunde förknippas med en högre risk för bröstcancer (RR=2,00; 95% CI: 1,88–2,12) än HRT med enbart östrogen (RR=1,30; 95% CI: 1,21–1,40) eller användning av tibolon (RR=1,45; 95% CI 1,25–1,68) i jämförelse med personer som aldrig använt HRT.

WHI rapporterade en skattad relativ risk på 1,24 (95% CI 1,01–1,54) hos alla användare efter 5,6 års användning av kombinationen CEE+ MPA jämfört med placebo.

De absoluta riskerna beräknade från MWS och WHI studierna presenteras nedan:

Från den kända genomsnittliga incidensen av bröstcancer i västvärlden, uppskattade MWS att:

- Bland kvinnor som inte använder HRT förväntas cirka 32 av 1000 få en bröstcancerdiagnos mellan åldrarna 50 och 64 år.
- Bland 1000 kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT kommer antalet extra fall under motsvarande period att vara:
 - Bland användare av enbart östrogen
 - mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1,5) under 5 års användning
 - mellan 3 och 7 (bästa estimat = 5) under 10 års användning
 - Bland användare av östrogen-gestagen i kombination
 - mellan 5 och 7 (bästa estimat = 6) under 5 års användning
 - mellan 18 och 20 (bästa estimat = 19) under 10 års användning

WHI-studien uppskattade efter 5,6 års uppföljning av kvinnor mellan 50 och 79 år att kombinationen CEE + MPA skulle orsaka 8 extra fall av invasiv bröstcancer per 10 000 kvinnoår.

Enligt beräkningar från data i WHI-studien har följande skattning gjorts:

Bland 1000 kvinnor i placebogrupperna skulle

- Ca 16 fall av invasiv bröstcancer diagnostiseras på 5 år.
- Bland 1000 kvinnor som använder kombinationen CEE + MPA, skulle antalet extra fall av bröstcancer bli
 - Mellan 0 och 9 (bästa estimat = 4) under 5 års användning

Antalet extra fall av bröstcancer hos kvinnor som använder HRT är ungefär detsamma oberoende av ålder vid start av användning av HRT (mellan åldrarna 45–65) (se avsnitt 4.4).

Endometrie cancer

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometrie hyperplasi och endometrie cancer med ökad behandlingstid med östrogen utan gestagentillägg. Enligt resultat från epidemiologiska studier är den uppskattade risken för kvinnor i åldrarna 50 till 65 år, som inte använder HRT, cirka 5 diagnostiserade fall av endometrie cancer per 1000. Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen varierar den rapporterade riskökningen för endometrie cancer mellan 2 och 12 gånger, jämfört med icke behandlade kvinnor. Tillägg av gestagen till en behandling med enbart östrogen reducerar kraftigt denna ökade risk.

Spontanrapporterade biverkningar:

Förutom ovannämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar bedömts ha möjligt samband med behandling med Kliogest. Rapporteringsfrekvensen är mycket låg (<1/10 000 patientår):

Benigna och maligna neoplasier (inkl cystor och polyper): Endometrie cancer

Psykiska störningar: Sömlöshet, ångest, sänkt eller ökad libido

Centrala och perifera nervsystemet: Yrsel, stroke

Ögon: Synstörningar

Blodkärl: Försämrad hypertoni

Hjärtat: Hjärtinfarkt

Magtarmkanalen: Dyspepsi, kräkningar

Lever och gallvägar: Gallblåsesjukdom, gallstenssjukdom, förvärrad/ återkommande gallstenssjukdom

Hud och subkutan vävnad: Seborré, rash, angioneurotiskt ödem
Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Endometriehyperplasi, vulvovaginal klåda
Undersökningar: Viktminskning, blodtrycksförhöjning

Andra biverkningar har rapporterats i samband med östrogen/gestagen behandling:

- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulär purpura
- Trolig demens (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Överdoser kan yttra sig i form av illamående och kräkningar. Behandlingen bör vara symtomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Estradiol: Det aktiva innehållsämnet, syntetiskt 17-beta-estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Noretisteronacetat: Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och –cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar men tar inte helt bort, den östrogeninducerande risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Lindring av menopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

Kliogest är ett preparat för kombinerad kontinuerlig HRT som ges i avsikt att undvika regelbundna bortfallsblödningar, som förekommer vid cyklisk eller sekventiell HRT. Amenorré rapporterades hos 94% av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10–12. Genombrottsblödning och/eller stänklödning rapporterades av 30% av kvinnorna under de första tre månaderna och av 6% under behandlingsmånaderna 10–12.

Östrogenbrist efter menopaus innebär en ökad benomsättning och en minskning av benmassan.

Effekten av östrogen på benmineralinnehållet är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

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

Effekten av Kliogest på benmineralinnehållet undersöktes i en 2-års randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie på postmenopausala kvinnor (n=327; 48 på Kliogest). Alla kvinnor erhöll kalciumtillägg på 1000 mg/dag. Kliogest förhindrade signifikant förlust av benmassa i ländryggen, höft (total), distala radius och i kroppen totalt jämfört med kvinnor som erhållit kalciumtillägg och placebo. Hos kvinnor i tidig postmenopaus (1–5 år efter menopaus) var den procentuella förändringen från basnivån för benmineralinnehållet i ländryggens kotpelare, lårbenshals och lårbenstrochanter hos patienter som fullföljde 2 års behandling med Kliogest $5,4\pm 0,7\%$, $2,9\pm 0,8\%$ resp. $5,0\pm 0,9\%$. Andelen kvinnor med bibehållen eller ökat benmineralinnehåll efter behandling med Kliogest var 91% efter 2 års behandling.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter oral administrering av 17-beta-estradiol i mikroniserad form sker ett snabbt upptag från magtarmkanalen. 17-beta-estradiol genomgår en omfattande första-passage-metabolism i levern och i andra enterala organ. Efter intag av en Kliogest tablett uppgår C_{\max} till cirka 44 pg/ml (30–53 pg/ml) inom 6 timmar. $T_{1/2}$ för estradiol är cirka 18 timmar. 17-beta-estradiol cirkulerar bunden till SHBG (37%) och till albumin (61%). Endast cirka 1–2 % är obundet. 17-beta-estradiol metaboliseras huvudsakligen i lever och tarmkanal, men även i målorgan under bildning av mindre aktiva eller inaktiva metaboliter såsom östron, katekolöstrogener samt ett flertal sulfat- och glukuronidkonjugat. Östrogener utsöndras delvis med gallan, varefter de hydrolyseras och återupptas (enterohepatisk cirkulation), men elimineras i huvudsak via urinen i biologiskt inaktiv form.

Efter oral administrering absorberas noretisteronacetat snabbt och omvandlas till noretisteron (NET). Den genomgår första-passage-metabolism i levern och tarmkanalen. Efter intag av 1 mg uppgår C_{\max} till cirka 9 ng/ml (6–11 ng/ml) inom 1 timme. Terminal $t_{1/2}$ för NET är cirka 10 timmar. NET binder till SHBG (36%) och till albumin (61%).

De viktigaste metaboliterna är isomerer av 5-alfa-dihydro-NET och tetrahydro-NET, vilka utsöndras i huvudsak med urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugat.

Farmakokinetiken hos äldre har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna hos estradiol och noretisteronacetat är väl kända. Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivare utöver vad som redan beaktats under andra avsnitt i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Gelatin

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Triacetin

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C, i skydd mot kyla. Förvaras i ytterkartongen, fukt- och ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3x28 tabletter i vridbar kalenderförpackning.

Kalenderförpackningen med 28 tabletter består av följande tre delar:

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10057

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 1984-03-09

Datum för förnyat godkännande: 2001-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2006-09-13

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Läkemedelsverkets hemsida.