

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLIOGEST® film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet östradiol 2 mg (östradiol hemihidrat olarak) ve noretisteron asetat 1 mg içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (36.3 mg/tablet)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, film-kaplı, NOVO 281 yazılı her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap: 6 mm.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Bir yıldan daha uzun süredir adet görmeyen postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliği semptomları için Hormon Replasman Tedavisi (HRT).

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

KLIOGEST®, uterusu yerinde olan kadınlar için tasarlanmış kesintisiz kombine HRT ürünüdür.

Pozoloji:

Her gün bir tablet, kesintisiz ve oral olarak tercihen günün aynı saatinde alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Postmenopozal semptomların tedavisinin başlatılması ve sürdürülmesi için en düşük etkili doz en kısa süre ile kullanılmalıdır (aynı zamanda bakınız bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

HRT almayan ve amenoreli kadınlarda veya diğer kesintisiz kombine HRT ürününden transfer olan kadınlara KLIOGEST® tedavisi uygun olan herhangi bir günde başlanabilir. Ardışık bir HRT tedavisinden KLIOGEST®'e geçecek kadınlarda, çekilme kanaması bittikten hemen sonra tedaviye başlanması önerilmektedir.

Eğer hasta bir tablet almayı unutursa 12 saat içinde, mümkün olan en kısa sürede ilacı almalıdır. Eğer 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş ise unutulmuş tablet atılmalıdır. Bir dozun unutulması ara kanama ve lekelenme ihtimalini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir. KLIOGEST®'in etkin maddelerinin dolaşımdaki seviyelerinin artması beklendiğinden son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar yakın takip edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi durumunda kontrendikedir.

Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu) durumunda tedavi yakından takip edilmeli, sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkarsa tedavi durdurulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen meme kanseri
- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen östrojene-bağlı tipte malign tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Mevcut veya geçmişteki venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Bilinen trombofilik bozukluklar (örn. protein C, protein S veya antitrombin eksikliği (bakınız bölüm 4.4))
- Aktif veya geçmiş arteriyel tromboembolik hastalıklar (örn. anjina, miyokard infarktüsü)
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi
- Bileşiminde bulunan etkin maddeler veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Porfiri

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postmenopozal semptomların tedavisinde, sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için HRT başlatılmalıdır. Tüm durumlarda, en azından senelik olarak, risk ve faydaların dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır ve sadece faydaların risklerden daha fazla olduğu durumlarda HRT'ye devam edilmelidir.

Preamatür menopoz tedavisinde HRT ile ilişkili risk kanıtı sınırlıdır. Genç kadınlarda mutlak risk seviyesinin düşük olmasından dolayı, fayda ve risk dengesi daha yaşlı kadınlara göre daha olumludur.

Tıbbi muayene/takip

HRT'ye başlanmadan ya da kesilmiş tedaviye yeniden başlanmadan önce, tıbbi açıdan tam bir kişisel ve ailesel öykü alınmalıdır. Fizik (meme ve pelvisi kapsayan) muayene bu bilgiler ve kullanım tedbirleri ile kontrendikasyonların rehberliğinde yapılmalıdır. Tedavi sırasında, sıklığı ve yöntemi her kadına göre bireyselleştirilmiş periyodik kontroller tavsiye edilmektedir. Kadınlar, memelerinde oluşan hangi değişiklikleri doktor veya hemşirelerine bildirmeleri gerektiği (lütfen aşağıdaki "Meme kanseri" bölümüne bakınız) konusunda bilgilendirilmelidir. Mamografi gibi uygun görüntüleme araçlarını içeren incelemeler, kabul gören güncel tarama pratiğine uygun yapılmalı ve bireyin klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilmelidir.

Takip edilmesi gerekli durumlar

Aşağıdaki durumların herhangi biri varsa, daha önce oluşmuşsa ve/veya hamilelik veya önceki hormon tedavisi sırasında şiddetlenmişse, hasta yakından takip edilmelidir. Bu durumların KLIOGEST® tedavisi sırasında yeniden oluşabileceği veya şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır, özellikle:

- Leiomyom (uterus fibroidleri) veya endometriyozis
- Tromboembolik bozukluklar için risk faktörlerinin varlığı (aşağıya bakınız)
- Östrojene bağlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelityazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otosklerozis

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren sebepler

Bir kontrendikasyonun varlığında ve aşağıdaki durumlarda tedavi durdurulmalıdır:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında anlamlı artış
- Yeni migren tipi baş ağrısının başlaması
- Hamilelik

Endometriyal hiperplazi ve karsinoma

Uterusu mevcut olan kadınlarda, endometriyal hiperplazi ve kanser riski, östrojenler tek başına uzun süre uygulandığında artmaktadır (bakınız bölüm 4.8). Tek başına östrojen kullananlarda tedavi süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak rapor edilen endometriyal kanser riski artışı, kullanmayanlara göre 2 ila 12 kat fazladır (bakınız bölüm 4.8). Tedavi kesildikten sonra risk 10 yıldan fazla süre ile yüksek kalabilir.

Histerektomi yapılmamış kadınlarda, her 28 gün/aylık siklusta en az 12 gün boyunca bir progestagenin döngüsel olarak ilavesi veya sürekli östrojen-progestagen kombinasyonu verilmesi sadece östrojen içeren HRT ile ilişkili ilave riski engeller.

Tedavinin ilk aylarında lekelenme veya ara kanamalar oluşabilir. Eğer lekelenme ve ara kanamalar tedavinin ilk aylarından sonra devam ederse, tedavi sırasında bir süre sonra görülürse veya tedavi kesildikten sonra devam ederse, endometriyal maligniteyi ekarte etmek için, endometriyal biyopsi de dahil olmak üzere sebebi araştırılmalıdır.

Meme kanseri

Bütün kanıtlar, kombine östrojen-progestagen alan ve ayrıca muhtemelen sadece östrojen içeren HRT alan kadınlarda da, tedavi süresine bağlı olarak, meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlığı Girişimi çalışması (WHI) ve epidemiyolojik çalışmalar, östrojen-progestagen HRT kombinasyonları alan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını bildirmiştir, bu durum yaklaşık 3 sene sonra açık hale gelmektedir (bakınız bölüm 4.8).

Risk artışı, ilacın alınmaya başlamasından sonraki birkaç yıl içinde ortaya çıkmakta, ancak tedavinin sonlandırılmasını takip eden birkaç yıl (en fazla 5 yıl) içinde başlangıç değerlerine dönmektedir.

HRT, özellikle östrojen-progestagen kombinasyon tedavisi, meme kanserinin radyolojik olarak tespit edilmesini olumsuz etkileyebilen, mamografik görüntülerin yoğunluğunu artırmaktadır.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadirdir. Geniş bir meta-analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestagen HRT alan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir. WHI çalışması dahil diğer bazı çalışmalar göstermektedir ki kombine HRT kullanımı benzer veya biraz daha düşük risk ile ilişkilidir (bakınız bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm

HRT, 1.3 ila 3 kat daha fazla venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Bu tip bir olayın oluşumu, sonraki yıllara oranla, HRT'nin ilk yılında daha siktir (bakınız bölüm 4.8).

Bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler ve HRT bu riski artırabilir. Bu yüzden bu hastalarda HRT kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

VTE için genellikle kabul edilen risk faktörleri östrojen kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi, uzun süreli hareketsizlik, obezite (Beden kitle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$), hamilelik/doğum sonrası dönem, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanserdir. Variköz venlerin VTE'deki muhtemel rolleri hakkında görüş birliği yoktur.

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi müdahaleyi takiben VTE'yi önlemek amacıyla profilaktik önlemlere titizlikle dikkat edilmelidir. Takiben uzun süreli hareketsizlik ihtimalinin olduğu isteğe bağlı cerrahi durumunda, mümkünse 4-6 hafta önceden HRT'nin geçici olarak bırakılması gündeme gelmelidir. Kadın tamamen hareketlenene kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Kişisel VTE hikayesi olmayan ancak 1. derece akrabasında genç yaşta venöz tromboembolizm hikayesi olan kadınlar için, kısıtlamalar hakkında dikkatle değerlendirme sonrası tarama önerilebilir (trombofilik kusurların sadece bir kısmı tarama ile tanımlanabilir).

Aile bireylerinde venöz tromboembolizm ile ayrı olan bir trombofilik bozukluk tanımlanmış ise veya bozukluk "ciddi" (antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri veya bunların kombinasyonu gibi) ise HRT kullanımı kontrendikedir.

Halihazırda kronik antikoagülan tedavisi almakta olan kadınlarda HRT kullanımı için yarar/zarar oranının dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

Eğer tedaviye başlandıktan sonra, VTE gelişirse ilaç bırakılmalıdır. Hastalara, tromboemboli için potansiyel bir semptomun (örn. bir bacağın ağrılı şişliği, ani göğüs ağrısı, dispne) farkına vardıklarında acilen doktorları ile temasa geçmeleri söylenmelidir.

Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda yüksektir.

Koroner arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü çalışmalara göre, KAH olan veya olmayan kadınlarda östrojen-progestagen kombinasyonu veya tek başına östrojen içeren HRT ile miyokard infarktüsüne karşı koruma sağlanacağına dair kanıt yoktur.

Kombine östrojen-progestagen HRT kullananlarda göreceli KAH riski biraz daha fazladır. KAH temel mutlak riski yaşla oldukça bağlı olduğundan, menopoza yakın sağlıklı kadınlarda östrojen-progestagen kullanımına bağlı ilave KAH olay sayısı çok düşüktür, ancak yaşla beraber artacaktır.

İskemik İnme

Kombine östrojen-progestagen ve tek başına östrojen tedavisi 1.5 kata kadar artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. Göreceli risk, yaşla veya menopoz sonrası süre ile değişmez. Ancak, inme temel riski yaşla oldukça bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda inme genel riski yaşla beraber artacaktır (bakınız bölüm 4.8).

Hipotiroidi

Tiroid hormon replasman tedavisi gereken hastalar, HRT kullanırken tiroid hormon seviyelerinin kabul edilebilir aralıkta kaldığından emin olmak için tiroid fonksiyonlarını düzenli olarak izletmelidir.

Anjiyoödem

Östrojenler, özellikle herediter anjiyoödemli olan kadınlarda, anjiyoödem semptomlarını başlatabilir veya artırabilirler.

Diğer koşullar

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle, kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Öncesinde hipertrigliseridemi olan kadınlar, bu koşulda östrojen tedavisi ile plazma trigliseritlerindeki büyük artışların pankreatite yol açtığını bildiren nadir vakaların bulunması

nedeniyle, östrojen replasmanı veya hormon replasman tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir.

Östrojenlerin tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırması, proteine bağlı iyot (PBI) ile T4 seviyeleri (kolon veya radyo-immunolojik tayin ile) veya T3 seviyeleri (radyo-immunolojik tayin ile) ile ölçülen, dolaşımdaki toplam tiroid hormonu artışına sebep olur. T3 geri-alımı azalması TBG artışını yansıtır. Serbest T4 ve serbest T3 derişimleri değişmez. Kortikoid bağlayıcı globulin (KBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinlerin serum seviyeleri artabilir ve bu durum dolaşımdaki kortikosteroidler ve seks steroidlerinin artışına sebep olur. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon derişimleri değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjyotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin ve seruloplazmin).

HRT kullanımı kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağlamaz. 65 yaş sonrası kesintisiz-kombine veya tek başına östrojen içeren HRT kullanımına başlayan kadınlarda, muhtemel demans riskinin artışına dair bazı kanıtlar vardır.

KLIOGEST® tabletler, laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Östrojenlerin ve progestagenlerin metabolizması, antikonvülzanlar (örn. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve antiinfektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) gibi özellikle sitokrom P450 enzimleri olmak üzere ilaç metabolize eden enzimleri indüklediği bilinen maddelerle birlikte kullanıldığında artabilir.

Ritonavir, telaprevir ve nelfinavir, güçlü inhibitörler olarak bilinmelerine rağmen, steroid hormonlarla beraber kullanıldıklarında aksine indükleyici özellikler gösterirler. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar, östrojenler ve progestagenlerin metabolizmasını artırabilir.

Östrojenlerin ve progestagenlerin artan metabolizmaları, klinik olarak etkililiğin azalmasına ve uterin kanama profilinin değişimine yol açabilir.

Glukoz toleransı veya tiroid fonksiyonu gibi bazı laboratuvar testleri, östrojen tedavisinden etkilenebilir.

Hepatik mikrozomal ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesini inhibe eden ilaçlar, örn. ketokonazol, KLIOGEST®'in etkin maddelerinin dolaşımdaki seviyelerini artırabilir.

Siklosporinle eş zamanlı kullanımı, karaciğerde siklosporinin metabolizmasını azalttığı için kanda siklosporin, kreatinin ve transaminaz seviyelerinin artmasına yol açabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

KLIOGEST® , hamilelik sırasında endike değildir.

KLIOGEST® ile tedavi sırasında hamilelik olursa, tedaviye hemen son verilmelidir.

Klinik olarak, sınırlı sayıdaki hamilelikte maruziyet verisi, noretisteronun fetüs üzerine advers etkilerini göstermiştir. Normalde HRT ve OK formülasyonlarında kullanılan daha yüksek dozların, dişi fetüslerde erkekleşmeye yol açtığı gözlenmiştir.

Bugüne kadarki birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçları, yanlışlıkla östrojenler ve progestagenlerin kombinasyonlarına maruz kalan fetüslerde, hiçbir teratojenik veya fetotoksik etkiyi göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

KLIOGEST® , emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KLIOGEST®'in araç veya makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim:

KLIOGEST® ile klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olaylar, hastaların yaklaşık %10 ila %30'unda bildirilen vajinal kanamalar ve meme ağrısı/hassasiyettir. Vajinal kanamalar genellikle tedavinin başlangıcındaki ilk aylarda oluşmuştur. Meme ağrısı genellikle birkaç aylık tedaviden sonra kaybolur. Randomize klinik çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında KLIOGEST® ile veya benzer HRT ürünleri ile tedavi edilen hastalarda yüksek sıklıkta rastlanan

ve genel olarak değerlendirildiğinde tedavi ile ilişkili olduğuna karar verilen bütün advers olaylar aşağıda belirtilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Genital kandidiyazis veya vajinit, ayrıca “Üreme sistemi ve meme hastalıkları”na bakınız.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, ayrıca “Deri ve deri altı doku bozuklukları”na bakınız.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Sıvı retansiyonu, ayrıca “Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar”a bakınız.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Depresyon veya depresyonda kötüleşme

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, migren veya migrende kötüleşme

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Yüzeysel tromboflebit

Seyrek: Pulmoner embolizm, derin tromboflebit

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı, karında şişkinlik veya karında rahatsızlık

Yaygın olmayan: Gaza bağlı mide-bağırsakta şişkinlik veya gaz

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Saç dökülmesi, kılınma veya akne, kaşıntı veya ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, bacak krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Meme ağrısı veya meme hassasiyeti, vajinal kanama

Yaygın: Meme ödemi veya meme büyümesi, rahim fibroidlerinde kötüleşme veya rahim fibroidlerinin yeniden oluşması veya rahim fibroidleri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem

Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Pazarlama sonrası deneyim:

Yukarıda belirtilen advers ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıdakiler spontan olarak bildirilmiş ve genel olarak KLIOGEST® tedavisiyle muhtemel ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu spontan advers ilaç reaksiyonlarının bildirilme oranı çok seyrek ($<1/10,000$ bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)).Pazarlama sonrası deneyimde özellikle önemsiz ve iyi-bilinen advers ilaç reaksiyonları açısından eksik raporlama söz konusudur. Sunulan sıklıklar bu bilgi ışığında yorumlanmalıdır.

- İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipleri de kapsayan): Endometriyal kanser
- Bağışıklık sistemi bozuklukları: Genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. anafaktik reaksiyon/çok)
- Psikiyatrik bozukluklar: Uykusuzluk, anksiyete, libidoda azalma, libidoda artış
- Sinir sistemi bozuklukları: Baş dönmesi, inme
- Göz bozuklukları: Görme bozuklukları
- Kardiyak bozukluklar: Miyokard infarktüsü
- Vasküler bozukluklar: Hipertansiyonda kötüleşme
- Gastrointestinal bozukluklar: Dispepsi, kusma
- Hepatobiliyer bozukluklar: Safra kesesi hastalığı, kolelityazis, kolelityaziste kötüleşme, kolelityazisin yeniden oluşması
- Deri ve deri altı doku bozuklukları: Sebore, döküntü, anjiyonörotik ödem
- Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Endometriyal hiperplazi, vulvovajinal kaşıntı
- Araştırmalar: Kilo azalması, kan basıncı artışı

Östrojen/progestagen tedavisi ile ilişkili olarak bildirilen diğer advers reaksiyonlar:

- Deri ve derialtı bozuklukları: Kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura
- 65 yaş üstü olası demans (bakınız bölüm 4.4)
- Göz kuruluğu
- Gözyaşı filminin bileşiminin değişmesi

Meme kanseri riski

5 yıldan daha uzun süre kombine östrojen-progestagen kullanan kadınlarda meme kanseri riski 2 kata kadar daha fazladır.

Sadece östrojen içeren tedavi kullananlarda herhangi bir riskin artışı, östrojen-progestagen kombinasyonu kullananlara göre büyük oranda daha düşüktür.

Risk seviyesi HRT kullanım süresine bağlıdır (bakınız bölüm 4.4).

En geniş randomize plasebo-kontrollü çalışmanın (Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışması) ve en geniş epidemiyolojik çalışmanın (Milyon Kadın Çalışması (MWS)) sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Milyon Kadın Çalışması (MWS) - 5 yıllık kullanım sonrası tahmini ek meme kanseri riski:

| Yaş aralığı (yıl) | Hiç HRT kullanmamış her 1000 hasta için 5 yıllık süreçteki sıklık* | Risk oranı** | HRT kullanan her 1000 hasta için 5 yıllık süreçte görülen ek vakalar (%95 güven aralığı) |
|--------------------------------------|--|--------------|--|
| Sadece östrojen içeren HRT | | | |
| 50 - 65 | 9 -12 | 1.2 | 1-2 (0-3) |
| Kombine östrojen- progestagen | | | |
| 50 - 65 | 9-12 | 1.7 | 6 (5-7) |

* Gelişmiş ülkelerdeki başlangıç insidans oranlarından alınmıştır

** Genel risk oranı. Risk oranı sabit değildir ancak kullanım süresindeki artış ile artacaktır.

Not: Meme kanserinin arka plan insidansı AB ülkelerine göre değişeceğinden, meme kanserine ilave vakalar da orantılı olarak değişecektir.

ABD Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışması – 5 yıllık kullanım sonrası ek meme kanseri riski

| Yaş aralığı (yıl) | Plasebo grubundaki her 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans | Risk oranı ve %95 güven aralığı** | HRT kullanan her 1000 hasta için 5 yıllık süreçte görülen ek vakalar (%95 güven aralığı) |
|--|--|-----------------------------------|--|
| Sadece CEE östrojen içeren | | | |
| 50-79 | 21 | 0.8 (0.7-1.0) | -4 (-6-0)* |
| CEE + MPA östrojen- progestagen** | | | |
| 50-79 | 17 | 1.2 (1.0-1.5) | 4 (0-9) |

*WHI çalışması, uterusu olmayan kadınlarda yapılmıştır ve meme kanserinde risk artışı gösterilmemiştir.

**Analiz, çalışma öncesi HRT kullanmayan kadınlarla sınırlandırıldığında tedavinin ilk 5 yılı boyunca belirgin risk artışı görülmemiştir. 5 yıl kullanımdan sonra risk, hiç kullanmayanlardan daha yüksektir.

Endometriyal kanser riski

Endometriyal kanser riski, uterusu mevcut olan ve HRT kullanmayan her 1000 kadında yaklaşık 5'tir.

Uterusu mevcut olan kadınlarda tek başına östrojen içeren HRT kullanımı, endometriyal kanser riskini artırdığı için önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.4).

Tek başına östrojenlerin kullanım süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak endometriyal kanser riskinde bildirilen artış epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre 50 ve 65 yaşları arasındaki her 1000 kadında 5 ila 55 ilave vaka arasında değişmektedir.

Sadece östrojen içeren tedaviye her siklusta en az 12 gün bir progestagen eklenmesi bu artmış riski azaltabilir. Milyon Kadın Çalışması'nda (MWS) 5 yıl kombine (kesintili veya sürekli) HRT kullanımını endometriyal kanser riskini artırmamıştır (risk oranı 1.0 (0.8-1.2)).

Over kanseri riski

Tek başına östrojen içeren veya kombine östrojen-progestagen içeren HRT kullanımı over kanseri tanısı alma riskinde hafif artış ile ilişkilendirilmiştir. 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analiz ile halihazırda HRT kullanan kadınlarda, hiç HRT kullanmamış kadınlar (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56) ile karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığındaki 5 yıl HRT almış kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT almamış 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

Venöz tromboembolizm riski

HRT, 1.3 ila 3 kat daha fazla venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Bu tip olayların oluşumu, HRT'nin ilk yılında daha olasıdır (bakınız bölüm 4.4). WHI çalışma sonuçları şöyledir:

WHI Çalışmaları - 5 yıllık kullanım sonrası ek venöz tromboembolizm riski

| Yaş aralığı (yıl) | Plasebo grubundaki her 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans | Risk oranı ve %95 güven aralığı** | HRT kullanan her 1000 hasta için 5 yıllık kullanımda görülen ek vakalar (%95 güven aralığı) |
|--|--|-----------------------------------|---|
| Oral sadece-östrojen içeren* | | | |
| 50 - 59 | 7 | 1.2 (0.6-2.4) | 1 (-3-10) |
| Oral kombine östrojen-progestagen | | | |
| 50 - 59 | 4 | 2.3 (1.2-4.3) | 5 (1-13) |

* Uterusu olmayan kadınlarla yapılmış çalışma

Koroner arter hastalığı (KAH) riski

60 yaş üzeri kombine östrojen-progestagen HRT kullananlarda göreceli KAH riski az oranda daha fazladır (bakınız 4.4).

İskemik inme riski

Kombine östrojen-progestagen ve tek başına östrojen içeren tedavi 1.5 kata kadar artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. HRT süresince hemorajik inme riski artmamıştır.

Bu göreceli risk yaşa veya kullanım süresine bağlı değildir, ancak, inme temel riski güçlü şekilde yaşa bağlıdır. HRT kullanan kadınlarda inme genel riski yaşla beraber artacaktır (bakınız bölüm 4.4).

WHI Çalışmaları Kombine - 5 yıllık kullanım sonrası ek iskemik inme* riski

| Yaş aralığı (yıl) | Plasebo grubundaki her 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans | Risk oranı ve %95 güven aralığı** | HRT kullanan her 1000 hasta için 5 yıllık kullanımda görülen ek vakalar (%95 güven aralığı) |
|-------------------|--|-----------------------------------|---|
| 50 - 59 | 8 | 1.3 (1.1-1.6) | 3 (1-5) |

* İskemik inme ile hemorajik inme arasında farklılaştırma yapılmamıştır.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Oral östrojenlerin aşırı doz alımı semptomları meme hassasiyeti, bulantı, kusma ve/veya rahim kanamasıdır. Progestagenlerin aşırı doz alımı ise depresif ruh hali, yorgunluk, akne ve aşırı kıllanmaya neden olabilir. Tedavi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Progestagenler ve östrojenler, sabit kombinasyonlar.

ATC kodu: G03FA01

Etki mekanizması:

Östradiol: Etkin madde, sentetik 17 β -östradiol, kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan östradiolu ile aynıdır. Menopoz sonrası kadınlardaki östrojen üretimi eksikliğini yerine koyar ve menopozal semptomları ortadan kaldırır.

Noretisteron asetat: Doğal bir dişi seks hormonu olan progesteronunkine benzer faaliyeti olan sentetik progestagen. Östrojenlerin endometriyumun büyümesini uyarması nedeniyle, tek başına kullanılan östrojenler, endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progestagenin eklenmesi, non-histerektomize kadınlardaki östrojenlerle uyarılmış endometriyal hiperplazi riskini azaltır.

Menopozal semptomların iyileşmesi, tedavinin ilk birkaç haftasında elde edilmektedir.

KLIOGEST[®], siklik veya ardışık HRT ile ilişkili düzenli çekilme kanamalarının önlenmesi amacıyla verilen kesintisiz kombine bir HRT'dir. Tedavinin 10.-12. aylarında kadınların %94'ünde amenore (kanama veya lekelenme olmaması) gözlenmiştir. Kanama ve/veya lekelenme tedavinin ilk 3 ayında kadınların %30'unda, 10-12 aylık tedavi sonrasında ise %6'sında görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

17β-östradiol

Emilim:

Mikronize formdaki 17β-östradiol'ün oral uygulanması sonrası, gastrointestinal sistemde hızlı bir emilim meydana gelir.

Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda yoğun ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve 1 KLIOGEST[®] Tablet alımı sonrası 6 saat içinde yaklaşık 44 pg/ml'lik (161 pmol/l) (aralık 30-53 pg/ml (aralık 110-194 pmol/l)) bir pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. 17β-östradiol'ün yarılanma ömrü yaklaşık 18 saattir. Dolaşımında SHBG'lere (%37) ve albumine (%61) bağlı bulunurken, sadece yaklaşık %1-2'si serbest haldedir.

Biyotransformasyon/Metabolizma:

17β-östradiol esas olarak karaciğer ile barsakta ve aynı zamanda diğer hedef organlarda metabolize olur ve metabolize olması sonucunda östron, katekol-östrojenler ve çeşitli östrojen sülfatları ve glukuronidleri de kapsayan daha az aktif ya da inaktif metabolitleri meydana gelir.

Eliminasyon/Atılım:

Östrojenler hidrolize ve reabsorbe oldukları yerden (enterohepatik dolaşım), safrayla ve esas olarak biyolojik inaktif form şeklinde idrar ile atılırlar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Noretisteron asetat

Emilim:

Noretisteron asetat oral olarak uygulandıktan sonra hızla emilir ve noretisterona (NET) dönüşür.

Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve 1 mg alındıktan sonra 1 saat içinde yaklaşık 9 ng/ml'lik (30 nmol/l) (aralık 6-11 ng/ml (aralık 20-37 nmol/l)) bir pik plazma konsantrasyonuna ulaşır.

Biyotransformasyon:

NET'in sonlanma yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir. NET, SHBG'ye (%36) ve albumine (%61) bağlanır.

Eliminasyon:

En önemli metabolitleri, temel olarak sülfat veya glukuronid konjugatları olarak idrarla atılan 5 α -dihidro-NET ve tetrahidro-NET izomerleridir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Östradiolün farmakokinetik özellikleri, noretisteron asetatın etkilenmez.

Yaşlılardaki farmakokinetik özellikler çalışılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Östradiol ve noretisteron asetatın toksisite profili iyi bilinmektedir. Bu kısa ürün bilgisinin içerisindeki diğer bölümlerde anlatılana ek olarak, daha fazla klinik öncesi veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Hidroksipropil selüloz
Talk
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Beyaz tabletler:
Hipromelloz
Triasetin
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf mr

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Buzdolabına konmamalıdır.

İşiktan korumak için kutu dış kartonun içerisinde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Takvimli ve evirimli kutu içerisinde 1x28 tablet

28 tabletlik takvimli ve evirimli kutu aşağıdaki 3 kısımdan oluşur:

Renkli, saydam olmayan polipropilenden yapılmış taban

Saydam polistirenden yapılmış halka Őekilli kapak

Renkli saydam olmayan polistirenden yapılmış olan merkezi çevrimli kısım.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık maddeler ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’’ gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık rnleri Tic. Ltd. Őti.

Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7

34335 Etiler - İstanbul Türkiye

Tel: 0 212 385 40 40

Fax: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

99/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 12.08.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 12.08.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ