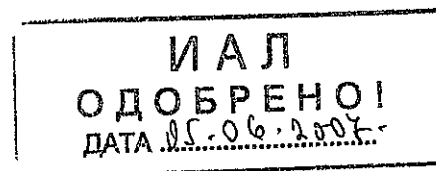


1. Име на лекарствения продукт

Kliogest® филмирана таблетка



2. Качествен и количествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа:
Естрадиол (*Estradiol*) 2 mg (като естрадиол хемихидрат)
Норетистерон ацетат (*Norethisterone acetate*) 1 mg

За помощните вещества, вж. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка
Бели, филмирани, двойно-изпъкнали таблетки, означени с NOVO 281 и диаметър 6 mm

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) при симптомите на естрогенен дефицит при жени, които са в менопауза повече от една година.

Профилактика на остеопороза при постменопаузални жени с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарствени продукти, предназначени за профилактика на остеопороза.

Опитът при лечение на жени над 65 годишна възраст е ограничен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Kliogest® е лекарствен продукт за продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия, при жени с интактна матка. Трябва да се приема перорално, по една таблетка дневно, без прекъсване, за предпочитане по едно и също време всеки ден.
За започване и продължаване лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за най-кратък период от време (вж. също точка 4.4).

Жени с аменорея, които не приемат ХЗТ или жени, които преминават от продукт за продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия на Kliogest®, могат да започнат лечението във всеки удобен ден. В случаите, когато жената преминава от секвенциална ХЗТ към лечение с Kliogest®, е препоръчително това да стане след месечното кървене, т.е. в деня, в който е трябвало да започне новият цикъл секвенциална ХЗТ.

Ако пациентката е забравила да вземе една таблетка, пропуснатата таблетка се изхвърля. Пропускането на доза може да повиши вероятността от поява на пробивно кръвотечение и зацапване.

4.3. Противопоказания

- Доказан, прекаран или suspekten рак на гърдата



- Доказани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиagnostицирано генитално кръвотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Активна или прекарана наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- Остро чернодробно заболяване или прекарано чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали
- Анамнестични данни за свръхчувствителност към активните вещества или някои от помощните вещества
- Порфирия

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само при симптоми, които негативно повлияват качеството на живот. Във всички случаи, трябва да се прави внимателна преценка за рисковете и ползите, поне веднъж годишно и ХЗТ да бъде продължена само, ако ползата надвишава риска.

Медицински преглед/проследяване

Преди началото или при възобновяване на ХЗТ е необходимо да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. С нея трябва да се съобрази физикалното изследване (вкл. на таза и гърдите), а също така и с противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да се посъветват за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на лекуващия лекар или медицинска сестра (Моля вижте точка “Рак на гърдата” по-долу). Трябва да се направят изследвания, включително мамография, съобразени с клиничните нужди на пациентката, и според възприетата понастоящем скринингова практика.

Състояния, при които е необходимо проследяване

Пациентката трябва да се проследи внимателно, ако изброените по-долу състояния съществуват в момента, възникнали са в миналото или са се засилили по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Kliogest[®], а именно:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Анамнестични данни или рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- Захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- Холелитиаза
- Мигрена или (силно) главоболие
- Системен лупус еритематозус
- Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза



Причини за незабавно спиране на терапията

Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание или в някой от следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие
- Бременност

Хиперплазия на ендометриума

При самостоятелен прием на естрогени за продължително време рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на рак се увеличава (вж. точка 4.8). Добавянето на прогестаген най-малко за 12 дни от всеки цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск. През първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кръвотечение или зацапване. Ако те се появят след известно време или продължат след спирането на терапията, трябва да се търси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума с оглед изключване на малигнен ендометриален процес.

Рак на гърдата

Рандомизираното плацебо – контролирано проучване Women's Health Initiative Study (WHI) и епидемиологични изследвания, вкл. Million Women Study (MWS) показват увеличен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи естрогени, комбинация естроген/прогестаген или тиболон за ХЗТ няколко години (вж. точка 4.8).

За всички ХЗТ, допълнителният риск става видим в рамките на няколко години употреба и се повишава с продължителността на приема на ХЗТ, но се връща до изходните стойности за няколко (за най-много 5) години след спиране на лечението.

В проучването MWS, относителният риск за рак на гърдата с конюгирани конски естрогени (CEE) или естрадиол (E2) е по-голям, когато се добави прогестаген, независимо секвенциално или непрекъснато, и независимо от типа на прогестагена. Няма доказателства за разлика в риска между различните начини на приложение.

В проучването WHI, продължителната комбинирана терапия с конюгирани конски естрогени и медроксипрогестерон ацетат (CEE +MPA), се свързва с рак на гърдата, които са малко по-големи по размери и по-често имат метастази в регионалните лимфни възли в сравнение с плацебо.

ХЗТ, особено комбинираната естроген – прогестаген, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рак на гърдата.

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. на тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични изследвания откриват 2-3 пъти по-висок риск за жени, които приемат ХЗТ, в сравнение с такива, които не употребяват. За неполучаващите ХЗТ е установено, че броят на случаите с ВТЕ, които биха се появили за период от 5 години, е около 3 на 1 000 за жените на възраст 50-59 години и 8 на 1 000 за жените между 60 и 69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които 5 години са били на ХЗТ, допълнителните случаи с ВТЕ за 5 години ще бъдат между 2 и 6 (най-близка оценка=4) на 1 000 за жените на възраст 50-



59 години и между 5 и 15 (най-близка оценка=9) на 1 000 за жените на възраст 60–69 години. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, висока степен на затлъстяване (индекс на телесната маса $> 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

Пациенти с анамнеза за ВТЕ или тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за увеличение на този риск. За да се изключи предиспозиция към тромбофилия, трябва да бъдат проучени лична и пълна фамилна анамнеза за тромбемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти. Докато не се извърши пълно изследване на тромбофилните фактори или не се започне антикоагулантна терапия, приложението на ХЗТ трябва да се смята за противопоказано. Жените които вече са на антикоагулантна терапия изискват внимателна преоценка с оглед ползата и риска от ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може временно да се увеличи при дълготрайна имобилизация, голяма травма или голяма хирургична операция. При всички пациентки в постоперативен стадий трябва да се отдава голямо значение на мерките за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. При случаи на продължителна имобилизация след хирургична интервенция, особено при коремни или ортопедични операции на долните крайници, трябва да се има предвид временно преустановяване на ХЗТ, по възможност четири до шест седмици по-рано. Лечението не може да се възобнови, докато жената не е напълно раздвижена. Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар, ако усетят наличието на потенциален тромбемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Коронарна болест на сърцето (КБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за благоприятен ефект на продължителната комбинирана терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон (МРА) върху сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година от употребата и липса на полза като цяло. За другите продукти за ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ползата за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано проучване (WHI) установява като вторичен резултат, повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с продължителна комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. За жени, неизползващи ХЗТ е изчислено, че броят на инсултите за 5 годишен период ще бъде около 3 на 1 000 жени на възраст 50–59 години и 11 на 1 000 жени на възраст 60–69 години. Изчислено е, че при жени приемащи 5 години конюгирани естрогени и МРА, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (най-близка оценка = 1) на 1 000 за възраст 50-59 години и между 1 и 9 (най-близка оценка = 4) на 1 000 за възраст 60–69 години. Не е известно дали този повишен риск се отнася и за други ХЗТ продукти.

Рак на яйчника

В някои епидемиологични проучвания продължителната (поне 5–10 години) ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген при хистеректомирани жени се свързва с увеличен риск от развитие на рак на яйчника. Не е сигурно дали продължителният прием на комбинирана ХЗТ води до увеличение на риска от развитие на рак на яйчника.

Други състояния



Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като естрогените могат да предизвикат задръжка на течности. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност, трябва също да бъдат следени по-често, защото при тях може да се очаква повишаване на нивата на активните циркулиращи съставки на Kliogest®.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителното лечение с естроген или хормонална заместителна терапия, тъй като във връзка с лечението с естроген са наблюдавани редки случаи на изразено увеличение на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.

Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращите общи тиреоидни хормони, измерен чрез протеин-свързан йод (РВІ), нивата на Т₄ (чрез колонна или чрез радиоимунологична методика) или Т₃ нивата (чрез радиоимунологичен метод). Поглъщането на Т₃ от смола е намалено в резултат на увеличаване на тироксинсвързващ глобулин (ТВГ). Нивата на свободните Т₄ и Т₃ не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (СВГ), глобулин свързващ половите хормони (SHBG), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-І-антитрипсин, церулоплазмин).

Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65 годишна възраст са започнали да приемат продължително комбинирани СЕЕ и МРА. Не е известно дали това се отнася за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.

Таблетките Kliogest® съдържат лактоза. Пациентки с рядка наследствена галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обмяната на естрогените и прогестагените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензими, като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни агенти (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). Обратно, ритонавир и нелфинавир, известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони. Билкови препарати съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

Клинично увеличеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намален ефект и промяна в профила на маточното кръвотечение.

Лекарствени средства, които подтискат активността на чернодробните лекарство-метаболизиращи микрозомални ензими, напр. кетоконазол, могат да повишат нивата на активните съставки на Kliogest® в кръвната циркуляция.

4.6. Бременност и кърмене

Kliogest® не е показан за употреба при бременност.

В случай на бременност по време на приема на Kliogest®, лечението трябва веднага да се преустанови.



Данните от ограничен брой експонирани бременности показват неблагоприятните ефекти на норетистерона върху плода. При дози, по-високи от обичайно използваните при орална контрацепция и ХЗТ е наблюдавана маскулинизация на женските фетуси. Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непреднамерено излагане на плода на въздействието на комбинации от естрогени и прогестагени, не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Kliogest® не е показан за употреба по време на кърмене

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни такива ефекти.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клинични наблюдения:

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания с Kliogest® са вагинално кръвотечение и болка/напрежение в гърдите, срещащи се при приблизително 10% до 30% от пациентките. Вагиналното кръвотечение обикновено се явява в първите месеци на терапията. Болките в гърдите обикновено изчезват след няколко месеца лечение. Всички нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани в рандомизираните клинични проучвания, по-чести при пациенти лекувани с Kliogest® или подобни ХЗТ продукти в сравнение с плацебо и като цяло са преценени за възможно свързани с лечението, са показани на таблицата по-долу.

Система орган клас	Много чести >1/10	Чести >1/100; <1/10	Нечести >1/1 000; <1/100	Редки >1/10 000; <1/1 000
Инфекции и инфестации		Генитална кандидоза или вагинит, вж. също "Нарушения на репродуктивните органи и гърдите"		
Нарушения в имунната система			Свръхчувствителност, вж. също "Нарушения на кожата и подкожната тъкан"	
Нарушения в обмяната и храненето		Задръжка на течности, вж. също "Общи нарушения и такива според мястото на приложение"		
Психиатрични нарушения		Депресия или влошаване на депресията	Нервност	
Нарушения на нервната система		Главоболие, мигрена или влошаване на мигрената		
Съдови			Повърхностен	Белодробен



нарушения			тромбофлебит	емболизъм Тромбофлебит на дълбоките вени
Гастроинтестинални нарушения		Гадене, Абдоминална болка, разпъване на корема или абдоминален дискомфорт	Флатуленция или подуване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алоpecia, хирзуитизъм или акне Сърбеж или уртикария	
Скелетно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения		Болки в гърба Крампи на долните крайници		
Нарушения на репродуктивните органи и гърдите	Болка или напрежение в гърдите Вагинално кръвотечение	Оток или увеличение на гърдите Поява, рецидив или влошаване на фибромите на матката		
Общи нарушения и такива според мястото на приложение		Периферен оток	Неефективна терапия	
Изследвания		Увеличение на теллото		

Рак на гърдата

Според данни от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване, the Women's Health Initiative (WHI), общият риск от рак на гърдата, нараства с увеличаване на продължителността на използване на ХЗТ при приемащи или приемали доскоро лекарството пациентки.

За самостоятелна естрогенова ХЗТ преценката на относителния риск (RR) при преанализирането на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които > 80% от употребата на ХЗТ е за самостоятелна ХЗТ) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни при 1,35 (95% CI: 1,21 - 1,49) и 1.30 (95% CI: 1,21 - 1,40) съответно.

Няколко епидемиологични проучвания докладват, общо повишен риск от рак на гърдата за естроген-прогестин комбинирана ХЗТ в сравнение със самостоятелната естрогенна терапия.



MWS докладва, че в сравнение с никога неупотребявалите, употребата на различни видове естроген-прогестин комбинирани ХЗТ се свързва с по-висок риск от рак на гърдата (RR=2,00, 95% CI: 1,88 - 2,12) в сравнение със самостоятелната употреба на естрогени (RR=1,30; 95% CI: 1,21 - 1,40) или употребата на тиболон (RR=1,45; 95% CI 1,25-1,68).

Проучването WHI докладва оценка на риска от 1,24 (95% CI: 1,01 - 1,54) след 5,6 години употреба на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) при всички приемащи в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск, изчислен от епидемиологичното MWS и WHI проучване, е представен по-долу:

MWS оценява от известното средно разпространение на рак на гърдата в развитите страни че:

- За жени неупотребяващи ХЗТ, за приблизително 32 на всеки 1 000 се очаква да имат рак на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- За 1 000 жени употребявали наскоро или понастоящем ХЗТ броят на допълнителните случаи по-време на съответния период ще бъде:
 - За тези на самостоятелно естроген заместваща терапия
 - Между 0 и 3 (най-близка оценка=1,5) за 5 годишна употреба.
 - Между 3 и 7 (най-близка оценка=5) за 10 годишна употреба.
 - За тези на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ,
 - Между 5 и 7 (най-близка оценка=6) за 5 годишна употреба.
 - Между 18 и 20 (най-близка оценка=19) за 10 годишна употреба.

WHI оценява, че след 5,6 годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, допълнителни 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще се дължат на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) на 10 000 човеко-години.

Според изчисления от данни от проучването се оценява, че:

- За 1 000 жени в плацебо групата,
 - около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще се диагностицират за 5 години.
- За 1 000 жени които използват естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) броят на допълнителните случаи ще бъдат:
 - Между 0 и 9 (най-близка оценка=4) за 5 годишна употреба.

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени, които приемат ХЗТ е много подобен на този на жените, които започват ХЗТ независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години) (вж. точка 4.4).

Ендометриален рак

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален рак нараства с увеличаване на продължителността на използване на небалансирани естрогени. Според данните от епидемиологичните проучвания, най-близката оценка на риска от рак на ендометриума са, че за жени неупотребяващи ХЗТ, за 5 на всеки 1 000 се очаква да имат рак на ендометриума, диагностициран на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген, докладваното увеличение на риска от ендометриален рак при приемащите само естроген варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с неупотребявалите. Добавянето на прогестаген към самостоятелната терапия с естроген значително намалява този увеличен риск.

Пост-маркетингов опит:

В допълнение към споменатите вече нежелани лекарствени реакции, посочените по-долу са спонтанно докладвани и като цяло се счита, че може да са свързани с лечението с Kliogest®.



Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (<1/10 000 пациенто- години):

Доброкачествени и злокачествени неоплазми (вкл. кисти и полипи): Рак на ендометриума

Психиатрични нарушения: Безсъние, тревожност, намалено либидо, повишено либидо

Нарушения на нервната система: Замайване, инсулт

Очни нарушения: Зрителни нарушения

Съдови нарушения: Влошаване на хипертонията

Сърдечни заболявания: Инфаркт на миокарда

Гастроинтестинални смущения: Диспепсия, повръщане

Хепато-билиарни прояви: Болест на жлъчния мехур, холелитиаза, влошаване на холелитиазата, рецидив на холелитиазата

Увреждания на кожата и подкожната тъкан: Себорея, кожен обрив, ангионевротичен оток

Увреждания на репродуктивната система и гърдите: Хиперплазия на ендометриума, вулвовагинален сърбеж

Изследвания: Намаление на телното, повишено кръвно налягане

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при друго естроген/прогестаген лечение:

Увреждания на кожата и подкожната тъкан: Хлоазма, мултиформена еритема, еритема нодозум, васкуларна пурпура.

Вероятна деменция (вж. точка 4.4).

4.9. Предозиране

Предозирането може да се прояви с гадене и повръщане. Лечението трябва да бъде симптоматично.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код G03F A01

Естроген и прогестаген за продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия (ХЗТ).

Естрадиол: Активното вещество, синтетичен 17 β -естрадиол, е химично и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубената способност за естрогенна продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми.

Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.



Норетистерон ацетат: Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелната употреба на естрогени увеличава риска от ендометриална хиперплазия и рак. Прибавянето на прогестаген намалява, но не изключва естроген-индуцирания риск от хиперплазия на ендометриума при нехистеректомирани жени.

Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите няколко седмици от лечението.

Kliogest® е продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия, която се предписва с цел избягване на редовното отпадъчно кръвотечение, свързано с циклична или секвенциална ХЗТ. След лечение в продължение на 10-12 месеца, при 94% от жените се наблюдава аменорея (без кървене и зацапване). Пробивно кръвотечение и/или зацапване се явяват при 30% от жените по време на първите 3 месеца от терапията и при 6% от жените до 10-12 месеца от лечението.

Естрогеновият дефицит през менопаузата е свързан със засилена обмяна в костите и редуциране на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протекцията е ефективна докато продължава лечението. След прекратяване на ХЗТ, костната маса се губи в степен подобна на тази на нелекуваните жени.

Доказателствата от проучването WHI и мета-анализите на проучванията показват, че настоящата употреба на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестин - давани на предимно здрави жени - намалява риска от остеопоротични фрактури на тазобедрената става, прешлените и други. ХЗТ също така може да предпази от фрактури при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

Ефектът на Kliogest® върху минералната плътност на костта бе изследван при двугодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при постменопаузални жени (n=327, включващо 48 жени на Kliogest®). Всички жени са получавали добавка на калций от 1 000 mg дневно. Kliogest® значително предотвратява костната загуба на гръбначния стълб, тазобедрената става, дисталния край на лъчевата кост и цялото тяло в сравнение с жените, третирани с плацебо и добавка на калций. При жени в ранна менопауза (1 до 5 години след последния мензис), преминали 2 годишно лечение с Kliogest®, отклонението от базисното ниво на минералната плътност на костта на гръбначния стълб, бедрената шийка и бедрения трохантер е респективно 5,4±0,7%, 2,9±0,8% и 5,0±0,9%. Процентът на жените след 2 години лечение, които са запазили или увеличили минералната костна плътност по време на лечението с Kliogest® е 91%.

5.2. Фармакокинетични свойства

При перорално приложение микронизираният 17β-естрадиол се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт. Той претърпява екстензивен "first-pass" метаболизъм в черния дроб и други коремни органи; достига максимална плазмена концентрация от приблизително 44 pg/ml (161 pmol/L) (като варира между 30 и 53 pg/ml (110-194 pmol/L)) за 6 часа след приема на 1 таблетка Kliogest®. Времето на полуживот на 17β-естрадиола е приблизително 18 часа. 37% от него циркулира свързан с SHBG, 61% с албуминовата фракция и само приблизително 1-2% циркулира в свободно състояние. Метаболизирането на 17β-естрадиола се извършва главно в черния дроб и червата, а също и в таргетните органи, и води до образуване на по-слабо активни или неактивни метаболити, каквито са естрона, катехолестрогените, някои сулфатни форми на естрогена и глюкоронидите. Естрогените се екскретират в жлъчката, където се хидролизират и претърпяват обратна абсорбция от червата (ентерохепатален кръговрат) и в основна степен с урината като биологично неактивни метаболити.

При перорално приложение норетистерон ацетатът се абсорбира бързо и се трансформира до норетистерон (NET). Той претърпява "first-pass" метаболизъм в черния дроб и други коремни



органи и в рамките на 1 час след приема на 1 mg достига максимална плазмена концентрация от приблизително 9 ng/ml (30 nmol/L) (като варира между 6 и 11 ng/ml (20-37 nmol/L)). Времето на полуживот на НЕТ в крайния стадий е приблизително 10 часа. 36% от НЕТ се свързва с SHBG и 61% със серумния албумин. Метаболитите с най-голямо значение са изомерите на 5 α -дихидро-норетистерона и тетраhydro-норетистерона, които се излъчват предимно с урината като сулфати и глюкоронидни конюгати.

Фармакокинетиката при възрастни хора все още не е проучена.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Профилите на токсичност на естрадиол и норетистерон ацетат са добре познати. Няма предклинични данни от значение за лекаря, които могат да се добавят към вече включените в другите точки на КХП.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Lactose monohydrate
Maize starch
Gelatin
Talc
Magnesium stearate

Филмово покритие:

Бели таблетки:
Hypromellose
Triacetin
Talc

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3.Срок на годност

4 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник. Съхранявайте календарната дискова опаковка във външната картонена опаковка.

6.5. Данни за опаковката

1 x 28 таблетки или 3 x 28 таблетки в календарна дискова опаковка.

Календарната дискова опаковка съдържа 28 таблетки и се състои от следните 3 части:

- Основа от цветен непрозрачен полипропилен
- Кръгло капаче от прозрачен полистирен



– Централна диаграма за набиране от цветен непрозрачен полистирен.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Указания за употреба

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. Регистрационен номер

20010004

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешаване за употреба: П-2823/02.01.2001
Дата на подновяване на разрешението за употреба: П-13066/18.05.2006

10. Дата на актуализация на текста

Август 2006

