

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Kliogest® N**

2 mg/1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält

Estradiol 2 mg (als Estradiol-Hemihydrat) und Norethisteronacetat 1 mg.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Jede weiße Filmtablette enthält 36,3 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung NOVO 281. Durchmesser 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen nach der Menopause, deren letzte Monatsblutung länger als 1 Jahr zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kliogest® N ist ein kontinuierlich kombiniertes HRT-Präparat für Frauen mit intaktem Uterus. Es sollte ohne Einnahmepause täglich eine Kliogest® N Filmtablette, möglichst immer zur gleichen Tageszeit, eingenommen werden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung von Frauen mit Amenorrhö ohne bisherige Hormonsubstitution oder von Frauen, die von einem anderen kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionspräparat zu Kliogest® N wechseln, kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen, die zuvor mit einem sequenziellen Hormonsubstitutionspräparat behandelt wurden, sollte die Behandlung sofort nach Beendigung der Abbruchblutung begonnen werden.

Wurde von der Patientin die Einnahme einer Filmtablette vergessen, dann muss diese Tablette so bald wie möglich innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, so ist die Tablette zu verwerfen. Das Vergessen einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- bestehender oder früherer estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel (siehe Abschnitt 4.4))
- bestehende oder frühere arterielle thromboembolische Erkrankung (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe *Brustkrebs* weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine

der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Kliogest® N auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose
- Flüssigkeitsretention aufgrund kardialer oder renaler Funktionsstörungen (siehe Abschnitt *Sonstige Erkrankungszustände*)
- Hypertriglyceridämie (siehe Abschnitt *Sonstige Erkrankungszustände*).

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Anzeichen für Blutgerinnsel
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen nach den ersten Behandlungsmonaten anhalten, einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1 – 4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdicke in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen).

Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem VTE bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Hypothyreose

Die Schilddrüsenfunktion von Patientinnen, die Schilddrüsenhormone einnehmen müssen, muss während der HRT regelmäßig überwacht werden, um sicherzustellen, dass sich die Schilddrüsenhormonspiegel in einem akzeptablen Bereich bewegen.

Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder kombinierten Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (*sex-hormone-binding globulin*/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin und Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) mit bestimmten Wirkstoffkombinationen (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir) behandelt wurden, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (*Combined Hormonal Contraceptives, CHCs*) verwendeten, als bei Frauen, die ausschließlich mit den antiviralen Wirkstoffen behandelt wurden (darunter auch Fälle mit einer Erhöhung bis auf das 5-Fache des oberen normalen Grenzwerts). Auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, traten ALT-Erhöhungen bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie CHCs verwendeten. Andererseits war die Inzidenz erhöhter Transaminasen bei Verwendung anderer Estrogene (insbesondere Estradiol und Estradiolvalerat) nicht höher als bei Patienten, die keine Estrogentherapie bekamen. Aber aufgrund der geringen Anzahl von Frauen, die andere estrogenhaltige Arzneimittel dieser Art zusammen mit einer der genannten Wirkstoffkombinationen verwendeten, ist hier prinzipiell Vorsicht geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

Kliogest® N Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Wirkung von Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogenen auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung estrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva hat durch Induktion der Lamotrigin Glucuronidierung eine signifikante

Reduktion der Plasmakonzentration von Lamotrigin gezeigt. Dies kann die Anfallskontrolle reduzieren. Obwohl eine mögliche Wechselwirkung von Hormonsubstitutionstherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, wird eine vergleichbare Wechselwirkung erwartet, die bei Frauen, die beide Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, zu einer Reduktion der Anfallskontrolle führen kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien traten bei gleichzeitiger Verabreichung von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln wie z. B. kombinierten hormonalen Kontrazeptiva und bestimmten Wirkstoffkombinationen zur Behandlung von HCV-Infektionen

(Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir; Glecaprevir/Pibrentasvir) ALT-Erhöhungen signifikant häufiger auf als bei Patienten, die ausschließlich mit den antiviralen Wirkstoffen behandelt wurden (darunter auch Fälle mit einer Erhöhung bis auf das 5-Fache des oberen normalen Grenzwerts). Andererseits war die Inzidenz erhöhter Transaminasen bei Verwendung anderer Estrogene (insbesondere Estradiol und Estradiolvalerat) nicht höher als bei Patienten, die keine Estrogentherapie bekamen. Aber aufgrund der geringen Anzahl von Frauen, die andere estrogenhaltige Arzneimittel dieser Art zusammen mit einer der genannten Wirkstoffkombinationen verwendeten, ist hier prinzipiell Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Einige Labortests, wie der Glucosetoleranztest oder der Schilddrüsenfunktionstest, können durch eine Estrogen-Therapie beeinflusst werden.

Arzneimittel, die die Wirkung von hepatischen mikrosomalen metabolisierenden Enzymen hemmen, wie z. B. Ketoconazol, können die Plasmaspiegel der Wirkstoffe von Kliogest® N erhöhen.

Orale Kontrazeptiva die Ethinylestradiol enthalten senken bei gleichzeitiger Einnahme signifikant die Plasmakonzentration von Lamotrigin. Eine vergleichbare Interaktion könnte auch zwischen einer HRT mit Estrogen und Lamotrigin bestehen. Zur Sicherstellung der Anfallskontrolle kann daher eine Anpassung der Lamotrigindosis notwendig sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin kann aufgrund des verringerten Ciclosporin-Metabolismus in der Leber zu erhöhten Blutwerten für Ciclosporin, Kreatinin und Transaminasen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Kliogest® N ist in der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn es während der Behandlung mit Kliogest® N zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Klinische Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteron auf den Fetus hin. Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die HRT üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Feten berichtet.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Kliogest® N ist in der Stillzeit nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kliogest® N hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Erfahrung

Die am häufigsten innerhalb klinischer Studien mit Kliogest® N gemeldeten Nebenwirkungen waren Vaginalblutungen und Brustschmerzen/-empfindlichkeit bei etwa 10 bis 30 % der Patientinnen. Vaginalblutungen traten gewöhnlich innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf. Brustschmerzen verschwanden gewöhnlich nach wenigen Behandlungsmonaten. Alle in randomisierten klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse, die im Vergleich zu Placebo bei Kliogest® N und vergleichbaren HRT-Produkten häufiger auftraten und die hinsichtlich der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Behandlung stehen, sind im Folgenden beschrieben:

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100; < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000; < 1/100	Selten ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Genitale Candidiasis oder Vaginitis, siehe auch <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, siehe auch <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention, siehe auch <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Psychiatrische Erkrankungen		Depression oder Verschlechterung von Depression	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Migräne oder Verschlechterung von Migräne		
Gefäßerkrankungen			Oberflächliche Thrombophlebitis	Lungenembolie, Tiefe Venenthrombose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Bauchschmerzen, Abdominelles Spannungsgefühl oder Unwohlsein	Flatulenz oder Völlegefühl	

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100; < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000; < 1/100	Selten ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Alopezie, Hirsutismus oder Akne, Pruritus oder Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Krämpfe in den Beinen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen oder Empfindlichkeit der Brust, Vaginale Hämorrhagie	Ödeme in der Brust oder Brustvergrößerung, Entstehung, Wiederauftreten oder Vergrößerung von Uterusmyomen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Periphere Ödeme	Unwirksamkeit des Arzneimittels	
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

Erfahrung nach Markteinführung

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von Kliogest® N. Die Melderaten dieser spontanen Nebenwirkungen sind sehr selten (< 1/10 000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)). Die Erfahrungen nach Markteinführung sind durch eine geringe Berichterstattung limitiert (so genanntes Underreporting), insbesondere im Hinblick auf geringfügige und gut bekannte Nebenwirkungen. Die genannten Häufigkeiten sollten unter diesem Gesichtspunkt interpretiert werden:

- Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Endometriumkarzinom
- Erkrankungen des Immunsystems: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion/Schock)
- Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Angst, verminderte Libido, gesteigerte Libido
- Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel, Schlaganfall
- Augenerkrankungen: Sehstörungen
- Herzerkrankungen: Myokardinfarkt
- Gefäßerkrankungen: Verschlechterung einer Hypertonie
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie, Erbrechen
- Leber- und Gallenerkrankungen: Gallenblasenerkrankung, Gallensteinleiden, Verschlechterung von Gallensteinleiden, wiederauftretende Gallensteinleiden
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Seborrhö, Hautausschlag, Angioödem
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie, vulvovaginaler Pruritus
- Untersuchungen: Gewichtsabnahme, erhöhter Blutdruck.

Weitere unerwünschte Reaktionen wurden im Zusammenhang mit der Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Wahrscheinliche Demenz ab einem Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)
- Trockene Augen
- Veränderungen in der Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit.

Brustkrebs

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50 – 54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

* bezogen auf die Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50 – 59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

WHI-Studie in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE (konjugierte equine Estrogene))			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA (Medroxyprogesteronacetat))**			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	4 (0 – 9)

* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

** Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Endometriumkarzinom

Ungefähr 5 von 1 000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1 000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95 % KI 0,8 – 1,2)).

Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43; 95 % KI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2 000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2 000 Frauen diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer oralen Überdosierung mit Estrogenen sind Empfindlichkeit der Brüste, Übelkeit, Erbrechen und/oder Metrorrhagie. Eine Überdosierung von Gestagenen kann zu depressiver Verstimmung, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus führen. Die Behandlung sollte symptomatisch durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03FA01.

Estradiol: Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor.

Norethisteronacetat: Synthetisches Gestagen, welches in ähnlicher Weise wie das Progesteron, ein natürliches Sexualhormon der Frau, wirkt. Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie.

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wird in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

Kliogest® N ist eine kontinuierlich kombinierte Hormonsubstitutionstherapie, die mit dem Ziel gegeben wird, Entzugsblutungen zu verhindern, die in Verbindung mit einer zyklischen oder sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie auftreten. In den Monaten 10 – 12 der Behandlung wurde bei 94 % der Frauen eine Amenorrhö (keine Blutungen und Zwischenblutungen) festgestellt.

Durchbruchblutungen und/oder Zwischenblutungen wurden bei 30 % der Frauen in den ersten drei Behandlungsmonaten und bei 6 % in den Monaten 10 – 12 der Behandlung beobachtet.

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, als Estrogen-Monotherapie oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

Die Wirkung von Kliogest® N auf die Knochenmineraldichte wurde in einer zweijährigen, randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten klinischen Studie bei postmenopausalen Frauen untersucht (n = 327, davon 48 mit Kliogest® N behandelt). Alle Frauen erhielten täglich zusätzlich 1 000 mg Calcium. Kliogest® N verhinderte signifikant den Knochenverlust in der Lendenwirbelsäule, in der Hüfte, im Unterarm sowie im Gesamtkörper, im Vergleich zu Frauen, die mit Placebo und Calcium behandelt wurden. Bei früh-postmenopausalen Frauen (1 – 5 Jahre nach der letzten Menstruation), die 2 Jahre mit Kliogest® N behandelt wurden, betrug die prozentuale Änderung des Ausgangswertes der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule, im Oberschenkelhals und im femoralen Trochanter 5,4 $\pm$ 0,7 %, 2,9 $\pm$ 0,8 % und 5,0 $\pm$ 0,9 %.

Nach 2-jähriger Behandlung mit Kliogest® N betrug der prozentuale Anteil an Frauen, deren Knochenmineraldichte entweder gleich blieb oder sich erhöht hatte, 91 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das mikronisierte 17 β -Estradiol wird nach oraler Verabreichung schnell aus dem Gastrointestinalbereich resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten first-pass Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen. Innerhalb von 6 Stunden nach Einnahme einer Kliogest® N Filmtablette werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 44 pg/ml (im Bereich 30 – 53 pg/ml) erreicht. 17 β -Estradiol hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 18 Stunden. 17 β -Estradiol ist an SHBG (37 %) und Albumin (61 %) gebunden, nur ungefähr 1 – 2 % zirkulieren frei. Die Metabolisierung von 17 β -Estradiol findet vorwiegend in der Leber und im Darm statt, aber auch in den Zielorganen. Es werden inaktive und weniger aktive Metaboliten, einschließlich Estron, Katecholestrogene und verschiedene Estrogensulfate und Glukuronide gebildet. Estrogene werden mit der Galle ausgeschieden, hydrolysiert und reabsorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Urin in biologisch inaktiver Form.

Nach oraler Verabreichung wird Norethisteronacetat schnell resorbiert und in Norethisteron (NET) umgewandelt. Es unterliegt einem first-pass Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen. Innerhalb von 1 Stunde nach Einnahme von 1 mg werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 9 ng/ml (im Bereich von 6 – 11 ng/ml) erreicht. NET hat eine terminale Plasmahalbwertszeit von ca. 10 Stunden. NET ist an SHBG (36 %) und an Albumin (61 %) gebunden. Die wichtigsten Metaboliten sind Isomere von 5 α -Dihydro-NET und von Tetrahydro-NET, die vorwiegend mit dem Urin als Sulfatkonjugate oder Glukuronide ausgeschieden werden.

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird von Norethisteronacetat nicht beeinflusst.

Pharmakokinetische Untersuchungen bei älteren Frauen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizitätsprofile von Estradiol und Norethisteronacetat sind gut bekannt. Es gibt keine für den Arzt relevanten präklinischen Daten, die über diejenigen hinausgehen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation genannt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Hyprolose

Talkum

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose

Triacetin

Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C aufbewahren. Nicht im Kühlschrank aufbewahren. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

28 Filmdoublets und 84 Filmdoublets in Kalenderpackungen.

Die Kalenderpackung mit 28 Filmdoublets besteht aus den folgenden 3 Teilen:

- Unterteil aus farbigem nicht-transparentem Polypropylen
- ringförmigem Doublethalter aus transparentem Polystyrol
- Drehscheibe aus farbigem nicht-transparentem Polystyrol

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

77781.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

23.07.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

29.01.2018

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

® Kliogest ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk Health Care AG