

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kliogest, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat

estradiol 2 mg (overeenkomend met 2,07 mg estradiolhemihydraat) en norethisteronacetaat 1 mg.

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactosemonohydraat

Elke witte filmomhulde tablet bevat 36,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte, filmomhulde, biconvexe tabletten met de inscriptie NOVO 281. Diameter: 6 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen die meer dan 1 jaar in de menopauze zijn.

Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen. Kliogest dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten die andere producten die zijn goedgekeurd voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn (zie ook rubriek 4.4).

De ervaring met de behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Kliogest is een continu gecombineerd hormonaal suppletieproduct voor vrouwen met een intacte uterus.

Iedere dag, zonder onderbreking, dient één tablet te worden ingenomen, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip.

Na inname van de laatste filmomhulde tablet dient de behandeling de volgende dag te worden voortgezet met een nieuwe kalenderverpakking.

Bij vrouwen met amenorroe die geen hormoonsuppletie therapie gebruiken of vrouwen die overstappen van een ander continu gecombineerd HST-product, kan de behandeling op elke gewenste dag worden gestart. Bij vrouwen die overstappen van sequentiële hormoonsuppletie therapie dient de behandeling te starten op de dag direct na het stoppen van de onttrekkingsbloeding.

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering consequent de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4).

Als de patiënte een tablet heeft vergeten in te nemen, moet de tablet zo snel mogelijk binnen de volgende 12 uur worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken, moet de tablet worden overgeslagen. Het vergeten van een tablet kan de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhogen.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom
- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige maligne tumoren (bijv. endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijv. proteïne C-, proteïne S-, of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met HST alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen positiever uitpakken dan voor oudere vrouwen.

### Medisch onderzoek / follow-up

Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch- en borst-onderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Vrouwen moet worden verteld

bij welke veranderingen aan hun borsten zij direct hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie 'Mammacarcinoom' hieronder).

Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

#### Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Kliogest, in het bijzonder bij:

- Leiomyomen (uterusfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid)
- Hypertensie
- Leveraandoening (bijvoorbeeld leveradenoom)
- Diabetes Mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische Lupus Erythematoses
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose.

#### Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

Hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Zwangerschap.

#### Endometriumhyperplasie en carcinoom

Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen oestrogenen worden ingenomen. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico tenminste 10 jaar verhoogd.

Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.

## Mammacarcinoom

Alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom wanneer vrouwen een combinatie van oestrogeen en progestageen als HST gebruiken of wanneer zij uitsluitend oestrogeen als HST gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

### *Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling:*

De gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie, de Women's Health Initiative Study (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies hebben consistent een verhoogd risico op mammacarcinoom aangetoond bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruikten. Het verhoogde risico wordt na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik zichtbaar (zie rubriek 4.8).

### *Oestrogeen monotherapie:*

In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruiken. Observatoire studies hebben overwegend een kleine verhoging van het risico op de diagnose van mammacarcinoom gerapporteerd dat substantieel lager is dan gevonden bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van mammacarcinoom.

## Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

## Veneuze trombo-emboliën

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4 tot 6 weken daarvoor met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd).

Als er een erfelijke trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening "ernstig" is (bijv. antithrombine-, proteïne S- of proteïne C- deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd.

Bij vrouwen die reeds chronisch met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

In geval een VTE zich ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de inname van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts moeten opnemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

### Coronaire hartziekten

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen kregen.

#### *Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie:*

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekten ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag in gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

#### *Oestrogeen monotherapie:*

In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire hartziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en oestrogeen monotherapie gebruikten.

### Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie en oestrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cardiovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

### Hypothyroïdie

Patiënten die suppletie therapie met schildklierhormoon nodig hebben, moeten hun schildklierfunctie regelmatig laten controleren wanneer ze HST gebruiken om er zeker van te zijn dat de schildklierhormoonspiegels in een acceptabel bereik blijven.

### Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogeensuppletie of hormoonsuppletie therapie, omdat in zeldzame gevallen

oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasma triglyceriden met pancreatitis tot gevolg.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijke en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïd binding globuline (TBG), dat leidt tot een toename van het totaal circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (door kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sexhormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasmaeiwitten kunnen toenemen (angiotensinorenine substraat, alpha-1-antitrypsine en ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatie preparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

#### Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische studies waarin patiënten met hepatitis-C-virus (HCV) infecties werden behandeld met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir, kwamen verhoogde ALAT-waarden van meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook verhoogde ALAT-waarden waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Bij gebruik van andere oestrogenen dan ethinylestradiol (zoals estradiol) hadden vrouwen transaminasewaarden die vergelijkbaar waren aan vrouwen die niet werden behandeld met oestrogenen. Echter, wegens het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

Kliogest tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie, moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De metabolisering van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Dit geldt met name voor de P450 enzymen, zoals anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en antibacteriële/antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke inhibitors, hebben daarentegen een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden. Ook bij fytotherapeutische preparaten die sintjanskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kan het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) toenemen.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingspatroon.

#### Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva is aangetoond dat deze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentratie van lamotrigine significant verlagen door inductie van lamotrigine glucuronidatie. Dit kan leiden tot een verminderde controle van epilepsie. Hoewel de mogelijke interactie tussen HST en lamotrigine niet is onderzocht, is de verwachting dat er een soortgelijke interactie bestaat die kan leiden tot een vermindering in de controle van epilepsie bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

#### Farmacodynamische interacties

In klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir kwamen verhoogde ALAT-waarden tot meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor dan bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten zoals gecombineerde anticonceptiva. Bij gebruik van andere oestrogenen dan ethinylestradiol (zoals oestradiol) hadden vrouwen een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die niet werden behandeld met oestrogenen. Echter, wegens het beperkte aantal vrouwen dat andere oestrogenen kreeg, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de activiteit van microsomale geneesmiddelmetaboliserende leverenzymen remmen zoals ketoconazol, kunnen de bloedspiegel van de werkzame bestanddelen van Kliogest doen toenemen.

Gelijktijdige toediening van ciclosporine kan verhoogde plasmaspiegels van ciclosporine, creatinine en transaminases veroorzaken door een verlaagde metabolisering van ciclosporine in de lever.

Sommige laboratoriumonderzoeken kunnen worden beïnvloed door oestrogeentherapie, zoals onderzoek naar glucosetolerantie of de schildklierfunctie.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Kliogest mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Indien tijdens behandeling met Kliogest zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Klinisch is gebleken uit een beperkt aantal zwangerschappen die blootgesteld waren aan Kliogest dat norethisteron ongewenste effecten had op de foetus. Bij hogere doses dan die normaal voor anticonceptie en HST worden gebruikt, is masculinisatie van vrouwelijke foetussen waargenomen.

Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

#### Borstvoeding

Kliogest mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Kliogest heeft geen bekende of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens klinische studies met Kliogest waren doorbraakbloedingen en pijnlijke of gevoelige borsten, in een frequentie van 10% tot 30% van de

patiënten. Doorbraakbloedingen treden meestal op in de eerste maanden van de behandeling. Pijnlijke borsten verdwijnen meestal na een paar maanden therapie. Alle bijwerkingen die met een hogere frequentie in gerandomiseerde klinische studies zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Kliogest of vergelijkbare HST ten opzichte van placebo, en zijn beoordeeld als waarschijnlijk of mogelijk gerelateerd aan de behandeling, worden in de onderstaande tabel weergegeven:

| <b>Systeem/Orgaan-<br/>klassen</b>  | <b>Zeer vaak<br/>≥1/10</b>                                 | <b>Vaak<br/>≥1/100; &lt;1/10</b>  | <b>Soms<br/>≥1/1.000; &lt;1/100</b>  | <b>Zelden<br/>≥1/10.000;<br/>&lt;1/1.000</b> |
|---|--|---|--|--|
| <b>Psychische<br/>stoornissen</b>   |  | Depressie of<br>verergering van<br>depressie  | Nervositeit  |  |
| <b>Zenuwstelsel-<br/>aandoeningen</b>                                       |  | Hoofdpijn,<br>migraine of<br>verergering van<br>migraine  |  |  |
| <b>Bloedvat-<br/>aandoeningen</b>   |  |   | Oppervlakkige<br>tromboflebitis  | Longembolie, diepe<br>veneuze trombose       |
| <b>Maagdarmstelsel-<br/>aandoeningen</b>                                    |  | Misselijkheid<br><br>Abdominale pijn,<br>opgezette buik of<br>onbehaaglijk<br>gevoel in de buik | Flatulentie of<br>opgeblazen gevoel  |  |
| <b>Huid- en<br/>onderhuid-<br/>aandoeningen</b>                             |  |   | Alopecia,<br>hirsutisme of acne<br><br>Pruritus of urticaria<br><br>Overgevoeligheid |  |
| <b>Skeletspierstelsel-<br/>en bindweefsel-<br/>aandoeningen</b>             |  | Rugpijn,<br>beenkrampen   |  |  |
| <b>Voortplantings-<br/>stelsel- en<br/>borstaan-<br/>doeningen</b>          | Pijnlijke of<br>gevoelige borsten<br><br>Vaginale bloeding | Opgezette borsten,<br>uterusfibromen<br>Genitale<br>candidiasis of<br>vaginitis                 |  |  |
| <b>Algemene<br/>aandoeningen en<br/>toedienings-plaats-<br/>stoornissen</b> |  | Perifeer oedeem   | Ineffectiviteit van<br>het geneesmiddel  |  |
| <b>Onderzoeken</b>  |  | Gewichtstoename   |  |  |

Meldingen van bijwerkingen na toelating op de geneesmiddelenmarkt:

Bij post-marketing ervaring is sprake van onderrapportage, dit is met name het geval bij triviale en goed-bekende bijwerkingen. De genoemde frequenties zouden in dat licht geïnterpreteerd moeten worden. Additioneel aan de bovengenoemde ongewenste bijwerkingen zijn de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd, waarbij het causaal verband met de behandeling met Kliogest als mogelijk wordt geacht.

Benigne en maligne oestrogeenafhankelijke neoplasmata (inclusief cysten en poliepen):  
endometriumcarcinoom

Immuunsysteemaandoeningen: gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties (bijv. anafylactische reactie/shock)



Psychische stoornissen: slapeloosheid, angst, verlaagd libido, verhoogd libido

Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid, beroerte

Oogaandoeningen: visusstoornissen

Bloedvataandoeningen: verergering hypertensie

Hartaandoeningen: myocardinfarct

Maagdarmsstelselaandoeningen: dyspepsie, braken

Lever- en galaandoeningen: galblaasaandoeningen, galstenen, verergering of terugkeer van galstenen (cholelithiasis)

Huid- en onderhuidaandoeningen: seborrhoea, huiduitslag, angioneurotisch oedeem

Aandoeningen van de geslachtsorganen en de borsten: endometriumhyperplasie, vulvovaginale pruritus

Onderzoeken: gewichtsafname, hypertensie

Andere gerapporteerde bijwerkingen die geassocieerd worden met een oestrogeen/progestageenbehandeling:

- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4)
- Droge ogen
- Veranderingen in de samenstelling van het traanvocht.

#### Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Voor gebruiksters van de oestrogeen monotherapie is het verhoogde risico lager dan voor gebruiksters van de oestrogeen-progestageen combinatietherapie.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (WHI) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn hieronder gepresenteerd.

#### **Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken**

**Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| <b>Leeftijd bij start HST (jaar)</b> | <b>Incidentie per 1.000 niet-HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (50-54 jaar)*</b> | <b>Risico ratio</b> | <b>Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters na 5 jaar</b> |
|--------------------------------------|---|---------------------|--|
| <b>HST met alleen oestrogeen</b>     |   |                     |  |

|  |      |     |     |
|--|------|-----|-----|
| 50   | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| <b>HST met oestrogeen-progestageencombinatie</b> |      |     |     |
| 50   | 13,3 | 1,6 | 8,0 |

\* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

#### Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)

| Leeftijd bij start HST (jaar)                    | Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)* | Risico ratio | Extra gevallen per 1 000 HST-gebruiksters na 10 jaar |
|--|--|--------------|--|
| <b>HST met alleen oestrogeen</b>                 |  |              |  |
| 50   | 26,6   | 1,3          | 7,1  |
| <b>HST met oestrogeen-progestageencombinatie</b> |  |              |  |
| 50   | 26,6   | 1,8          | 20,8   |

\* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

#### VS WHI studies - extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

| Leeftijds-groep (jaar)                                  | Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar | Risico ratio en 95% Betrouwbaarheids-interval (BI) | Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI) |
|---|--|--|--|
| <b>CEE oestrogeen mono HST</b>                          |  |  |  |
| 50-79   | 21   | 0,8 (0,7 - 1,0)                                    | -4 (-6 - 0)*   |
| <b>CEE+MPA combinatie oestrogeen-progestageen HST ≠</b> |  |  |  |
| 50-79   | 17   | 1,2 (1,0 - 1,5)                                    | +4 (0 - 9)   |

\* WHI studie in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.

≠ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor de aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan in de niet-gebruiksters.

#### Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus:

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1.000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van oestrogeen monotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen monotherapie en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50 - 65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen monotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumcarcinoom niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continue) HST (RR van 1,0 (0,8 -1,2)).

Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3-3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

**WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik**

| <b>Leeftijdsgroep (jaar)</b>                        | <b>Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar</b> | <b>Risico ratio en 95% BI</b> | <b>Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)</b> |
|---|---|-------------------------------|---|
| <b>Orale oestrogeen mono HST*</b>                   |   |                               |   |
| 50-59   | 7   | 1,2 (0,6 - 2,4)               | 1 (-3 - 10)   |
| <b>Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST</b> |   |                               |   |
| 50-59   | 4   | 2,3 (1,2 - 4,3)               | 5 (1 - 13)  |

\* Studie in vrouwen zonder uterus.

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

## Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeen monotherapie en combinatie oestrogeen-progestageen therapie wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

## **Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident\* gedurende 5 jaar gebruik**

| <b>Leeftijds-groep (jaar)</b> | <b>Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar</b> | <b>Risico ratio en 95% BI</b> | <b>Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)</b> |
|-------------------------------|---|-------------------------------|---|
| 50-59                         | 8   | 1,3 (1,1 - 1,6)               | 3 (1 - 5)   |

\* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en hemorragisch cerebrovasculair accident.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Symptomen van overdosering met orale oestrogenen zijn gevoelige borsten, misselijkheid, braken en/of metrorragie. Overdosering met progestagenen kan leiden tot een depressieve stemming, fatigue, acne en hirsutisme.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC code: G03FA01

Estradiol: het werkzame bestanddeel, synthetisch 17 $\beta$ -oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

Oestrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

Norethisteronacetaat: synthetisch progestageen met een werking die vergelijkbaar is met die van progesteron, een natuurlijk vrouwelijk geslachtshormoon. Omdat oestrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren, zullen zij wanneer er geen progestageen wordt gebruikt, leiden tot een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom. De toevoeging van een progestageen vermindert het oestrogeen-geïnduceerde risico grotendeels bij vrouwen met een uterus.

Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.

Na 10-12 maanden behandeling werd bij 94% van de behandelde vrouwen amenorroe gezien. 30% van de vrouwen had tijdens de eerste maanden van de therapie last van doorbraakbloedingen en/of spotting en ongeveer 6% na 10-12 maanden behandeling.

Oestrogeendeficiëntie na de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisgerelateerd. Bescherming lijkt effectief te zijn zolang de behandeling voortduurt. Na beëindigen van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan dat bij niet-behandelde vrouwen.

De WHI studie en meta-analyses van andere studies lieten zien dat gebruik van HST (oestrogeenpreparaten of combinatiepreparaten) door voornamelijk gezonde vrouwen leidt tot een reductie van het risico op heup-, wervel- en andere osteoporotische fracturen. HST kan mogelijk ook leiden tot preventie van fracturen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of waarbij osteoporose is vastgesteld, maar de beschikbare gegevens m.b.t. deze patiëntengroep zijn beperkt.

De effecten van Kliogest op de mineraaldichtheid zijn onderzocht in een 2-jaar durende gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde klinische studie in postmenopauzale vrouwen (n=327, waaronder 48 met Kliogest). Alle vrouwen ontvingen dagelijks 1.000 mg calciumsuppletie.

Na 2 jaar behandelen met Kliogest, nam de botdichtheid van de lumbale wervels toe met  $5,0 \pm 3,8\%$  (gemiddelde  $\pm$  SD) bij vroeg menopauzale vrouwen (1 tot 5 jaar sinds laatste menses). Het percentage vrouwen waarbij tijdens de behandeling de botdichtheid van de lumbale wervelkolom gelijk bleef of toenam, was 91%.

Kliogest had ook effect op de botdichtheid van de heup. Na 2 jaar was de botdichtheid van de femurhals gestegen met  $2,6 \pm 4,3\%$  en de totale heup met  $4,6 \pm 5,3\%$ . Het percentage vrouwen waarbij tijdens de behandeling de botdichtheid van de totale heup gelijk bleef of toenam, was 83%.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van  $17\beta$ -estradiol in gemiconiseerde vorm, vindt snel absorptie plaats vanuit het maag-darmkanaal. Het ondergaat voor een groot deel first-pass metabolisme in de lever en andere organen. Na het toedienen van één tablet Kliogest bereikt  $17\beta$ -estradiol een maximale plasmaconcentratie van ca. 44 pg/ml (spreiding 30-53 pg/ml) binnen 6 uur. De halfwaardetijd van  $17\beta$ -estradiol is ongeveer 18 uur. Het circuleert gebonden aan SHBG (37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 1-2% niet gebonden is. Metabolisme van  $17\beta$ -estradiol vindt voornamelijk plaats in de lever en darmen maar ook in doelwitorganen. Daarbij ontstaan minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder oestron, catecholoestrogenen en verschillende oestrogeensulfaten en -glucuronides. Oestrogenen worden uitgescheiden met de gal, gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische kringloop) en hoofdzakelijk geëlimineerd in urine in biologisch inactieve vorm.

Na orale toediening wordt norethisteronacetaat (NETA) snel geabsorbeerd en omgezet in norethisteron (NET). First-pass metabolisme vindt plaats in de lever en andere organen. Na het toedienen van een enkelvoudige dosis van 1 mg NETA wordt de maximale plasmaconcentratie van circa 9 ng/ml (spreiding 6 - 11 ng/ml) binnen 1 uur bereikt. De terminale halfwaardetijd van NET is ongeveer 10 uur. NET bindt zich aan SHBG (36%) en aan albumine (61%). De belangrijkste metabolieten zijn isomeren van  $5\alpha$ -dihydro-NET en van tetrahydro-NET, die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden als sulfaat- of glucuronide-conjugaten.

Er is geen farmacokinetische interactie tussen estradiol en norethisteronacetaat.

De farmacokinetische eigenschappen zijn niet bestudeerd bij ouderen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteitsprofielen van estradiol en norethisteronacetaat zijn bekend. Er zijn voor de voorschrijver geen relevante preklinische gegevens die een aanvulling zijn op de gegevens, die reeds in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken zijn vermeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Hydroxypropylcellulose  
Talk  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Hypromellose  
Triacetine  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de kalenderverpakking in de oorspronkelijke buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1x28 of 3x28 tabletten in kalenderverpakkingen.

De kalenderverpakking met 28 tabletten bestaat uit de volgende 3 delen:

- bodem van gekleurd ondoorzichtig polypropyleen;
- ringvormig deksel van transparant polystyreen;
- draaischijf met dagaanduiding van gekleurd ondoorzichtig polystyreen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novo Nordisk B.V.

Flemingweg 8  
2408 AV Alphen aan den Rijn

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 14942

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 mei 1991

Datum van laatste verlenging: 29 mei 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5 en 4.8: 3 januari 2024.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)).