

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Climodien 1 mg/2 mg, omhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke omhulde tablet bevat 1,0 mg estradiolvaleraat (overeenkomend met 0,76 mg estradiol) en 2,0 mg dienogest

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat 28,8 mg, sucrose 23,7 mg, glucosesiroop 1,7 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhulde tablet

Lichtroze, glanzend, rond

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Hormoonsubstitutie therapie (HST) bij de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, die meer dan 1 jaar postmenopauzaal zijn.

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van vrouwen boven 65 jaar.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

##### *Start van de behandeling met Climodien*

Vrouwen die nog geen HST product gebruiken of die overstappen van een ander continu gecombineerd HST product kunnen de inname van Climodien op elk moment starten.

Vrouwen die overstappen van een continu sequentieel HST preparaat moeten met de inname van Climodien beginnen op de dag direct na afronding van de voorafgaande cyclus.

Vrouwen die overstappen van een cyclisch HST preparaat moeten op de dag na de behandelingsvrije periode met de inname van Climodien beginnen.

Er moet dagelijks 1 tablet worden ingenomen. Elke strip is bestemd voor een behandeling van 28 dagen.

##### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten moeten in zijn geheel met wat water worden ingenomen. De behandeling is continu, dat wil zeggen, na inname van de laatste tablet van de strip volgt aansluitend de eerste tablet van de volgende strip. De tabletten worden bij voorkeur elke dag rond hetzelfde tijdstip ingenomen. Indien een tablet wordt vergeten moet het alsnog zo snel mogelijk worden ingenomen. Als er echter meer dan 24 uur verstreken is sinds inname van de laatste tablet, hoeft geen extra tablet te worden ingenomen. Indien meerdere tabletten worden vergeten kan er onregelmatig bloedverlies optreden.

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen 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)

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

Climodien is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

##### *Ouderen*

Er zijn geen gegevens die aanleiding geven tot aanpassing van de dosering bij oudere patiënten.

##### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Climodien is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Climodien is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3). Bij vrouwen met een verminderde leverfunctie is nauwlettend toezicht nodig en in geval van verslechtering van de leverfunctiemarkers moet het gebruik van HST worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

##### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Climodien is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom.
- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige 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).
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct).
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4).
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Porfyrie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **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 borstsonderzoek) 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 wordt 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 Climodien, 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 Erythematodes
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose.

#### Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

Hormoonsubstitutie 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 gebruikers 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 ten minste 10 jaar verhoogd.

Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor ten minste 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

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

#### *HST met een oestrogeen-progestageencombinatie*

Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek Women's Health Initiative (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

#### *HST met alleen oestrogeen*

In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (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 bij gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

### 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, 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-embolieën

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 verhoogde kans op VTE en HST kan dit 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 > 30kg/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 voorzorgsmaatregelen te worden overwogen om VTE na chirurgie 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 VTE in de anamnese 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. antitrombine-, proteïne S- of C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontra-indiceerd.

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 (bijv. 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-progestageentherapie*

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.

#### *Oestrogeenmonotherapie*

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-progestageentherapie en oestrogeenmonotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair 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).

#### Hepatitis C

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een

transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

#### Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd. Patiënten met een terminale nierinsufficiëntie moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden omdat verwacht kan worden dat de concentratie van de actieve ingrediënten van Climodien in de circulatie zal toenemen.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogensuppletie 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.

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 sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinerepine substraat, alfa-1-antitrypsine, 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 combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

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

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sucrose, lactosemonohydraat en glucose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Let op! Controleer de voorschrijfinformatie van geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

#### Effecten van andere geneesmiddelen op Climodien

*Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie):*

De metabolisering van oestrogenen en dienogest 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 stoffen die de P450-enzymen induceren, zoals anti-epileptica (bijvoorbeeld barbituraten, fenytoïne, primidon, carbamazepine) en antibacteriële/antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat, en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

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

Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

*Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen:*

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, inclusief combinaties met HCV-remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met geslachtshormonen, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of dienogest of van beide verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen.

*Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzymremmers):*

Sterke of gematigde CYP3A4-remmers, zoals azool-antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen of dienogest of van beide verlagen.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten werd aangetoond dat, indien ze samen met lamotrigine worden toegediend, ze de plasmaconcentraties van lamotrigine significant verlagen door een inductie van de glucuronidatie van lamotrigine. Dit kan de beheersing van epilepsieaanvallen verminderen. Alhoewel de mogelijke interactie tussen hormoonsuppletie therapie en lamotrigine niet bestudeerd is, kan een gelijkaardige interactie verwacht worden. Dit kan leiden tot een vermindering van de beheersing van epilepsieaanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk innemen.

Andere interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir) en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

*Laboratoriumbepalingen*

Het gebruik van geslachtssteroiden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport)eiwitten zoals corticosteroidbindend globuline, lipiden/lipoproteïnefracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik. Zie rubriek 4.4 'Overige aandoeningen'.

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

##### Zwangerschap

Climodien mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens behandeling met Climodien zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van estradiol/dienogest bij zwangere vrouwen. De resultaten van de meeste epidemiologische onderzoeken tot nu toe die relevant zijn voor onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen duiden niet op een teratogeen of foetotoxisch effect.

##### Borstvoeding

Climodien mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

##### Vruchtbaarheid

Climodien is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruiksters van dit middel zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende tabel (Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA versie 8.0) geeft aan met welke frequentie de bijwerkingen van Climodien kunnen optreden. Deze frequenties zijn gebaseerd op de frequentie waarmee de bijwerkingen zijn gemeld tijdens 4 fase III klinische onderzoeken (n = 538 vrouwen) en die worden beschouwd als ten minste mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Climodien.



<b>Systeem/Orgaanklassen MedDRA v. 8.0</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000, &lt;1/100</b>
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>	-	Gewichtstoename
<b>Psychische stoornissen</b>	-	Depressie Anorexia nervosa Agressiviteit Somnolentie Insomnia Nervositeit Anorgasmie Verminderd libido,
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Paresthesieën Hyperkinesie,
<b>Bloedvataandoeningen</b>	-	Veneuze trombose (pijn in de benen) Tromboflebitis Hypertensie Neusbloeding
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid	Buikpijn Diarree Braken Obstipatie Flatulentie Droge mond
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	-	Galpijn
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>	-	Psoriasis Acne Pruritus Toegenomen zweetproductie Droge huid
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	-	Myalgie Kramp in de benen
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Uteriene/vaginale bloedingen waaronder spotting (onregelmatig bloedverlies dat meestal vermindert als de behandeling wordt voortgezet) Borstpijn Opvliegers	Afwijking van het endometrium Vaginale candidiasis Dysmenorroe Genitale pruritus
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	-	Gegeneraliseerd oedeem/gezichtsoedeem Oedeem Vermoeidheid

#### Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan vijf jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.

- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

### 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>)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 5 jaar
<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 (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 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 (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI)	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
<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)

CEE: geconjugeerd paardenoestrogeen; MPA: medroxyprogesteronacetaat

\* 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 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken.

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

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeenmonotherapie en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan oestrogeenmonotherapie 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 oestrogeenmonotherapie 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 2000 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 2000 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

Leeftijds-groep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*	Risico ratio en 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
<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 oestrogeenmonotherapie en combinatie oestrogeen-progestageentherapie 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 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

Leeftijds-groep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

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

#### Andere bijwerkingen die gemeld zijn in verband met oestrogeen/progestageen therapie

- Galblaasaandoeningen
- Huid- en subcutane aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4)
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen oestrogenen symptomen van angio-oedeem veroorzaken of verergeren.

#### 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

Overdosering kan misselijkheid en braken veroorzaken en bij sommige vrouwen leiden tot een onttrekkingsbloeding. Er zijn geen specifieke antidota en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem.  
Oestrogenen met progestagenen, combinatiepreparaten,  
ATC code: G03FA15.

#### Estradiolvaleraat

Het werkzame bestanddeel, synthetisch  $17\beta$ -oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogenproductie bij menopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

#### Dienogest

Het werkzame bestanddeel is een derivaat van nortestosteron, met in vitro een 10-30 keer lagere affiniteit voor de progesteronreceptor vergeleken met andere synthetische progestagenen. Uit in vivo gegevens bij dieren blijkt een sterke progestagene activiteit. Dienogest heeft geen significante androgene, mineraalocorticoïde of glucocorticoïde activiteit in vivo.

Omdat oestrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren, zullen zij wanneer er geen progestageen wordt gebruikt, leiden tot een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en carcinoom. Toevoeging van een progestageen vermindert het oestrogen-geïnduceerde risico grotendeels bij vrouwen met een uterus.

#### Informatie uit klinische studies

- Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.
- Na 10-12 maanden behandeling werd bij 89% van de behandelde vrouwen amenorroe gezien. 27,1% van de vrouwen had tijdens de eerste drie maanden van de therapie last van doorbraakbloedingen en/of spotting en ongeveer 11% na 10-12 maanden behandeling.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Estradiolvaleraat

##### *Absorptie*

Na orale toediening wordt estradiolvaleraat volledig geabsorbeerd. Splitsing in estradiol en valeriaanzuur vindt plaats in het gastro-intestinale slijmvlies tijdens absorptie, of tijdens de eerste leverpassage. Ongeveer 6 uur na eenmalige toediening van Climodien 1 mg/2 mg wordt de maximale serumconcentratie bereikt van 21 pg/ml.

##### *Distributie*

Estradiol wordt niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en specifiek aan SHBG. Slechts ongeveer 1-2 % van het circulerende estradiol is aanwezig als vrij steroïde, 40-45 % is gebonden aan SHBG. Het schijnbare distributievolume van estradiol na enkele intraveneuze toediening is ongeveer 1 l/kg.

##### *Biotransformatie*

Splitsing in estradiol en valeriaanzuur leidt tot het ontstaan van het natuurlijk estradiol en zijn metabolieten estron en estriol. Het valeriaanzuur ondergaat een zeer snel metabolisme. Na orale toediening is 3 tot 6% van de dosis direct biologisch beschikbaar als estradiol.

### *Eliminatie*

De plasma-halfwaardetijd van circulerend estradiol is ongeveer 90 minuten. Na orale toediening is de situatie echter anders. Vanwege het grote circulerende depot oestrogeensulfaten en -glucuroniden als ook de enterohepatische recirculatie vertegenwoordigt de terminale halfwaardetijd van estradiol na orale toediening een samengestelde parameter die afhankelijk is van al deze processen en binnen het bereik van ongeveer 13-20 uur ligt. De metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden, slechts 10% wordt via de faeces uitgescheiden.

### *Steady state-condities*

Na dagelijkse inname neemt de serumspiegel toe met een factor 2,2. Na 4-7 dagen behandeling wordt steady state bereikt. De minimale, maximale en gemiddelde steady state concentraties bedragen respectievelijk 21 pg/ml, 43 pg/ml en 33 pg/ml. De farmacokinetiek van estradiol wordt beïnvloed door de SHBG-spiegel.

## Dienogest

### *Absorptie*

Oraal toegediend dienogest wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Na eenmalige inname van Climodien wordt na ongeveer 1,5 uur de maximale plasmaconcentratie van 49 ng/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 91%. De farmacokinetiek van dienogest is dosisafhankelijk binnen de range van 1-8 mg.

### *Distributie*

Dienogest wordt gebonden aan serumalbumine en bindt niet aan sekshormoon bindend globuline (SHBG) of corticoïde-bindend globuline (CBG). 10% van de totale serumconcentratie dienogest is ongebonden, 90% is aspecifiek gebonden aan albumine. Het distributievolume ( $V_d/F$ ) van dienogest is 51 l bij vrouwen in de postmenopauze.

### *Biotransformatie*

Dienogest wordt bijna volledig gemetaboliseerd via de bekende wegen van het steroïdmetabolisme (hydroxylering, conjugatie), voornamelijk door CYP3A4. De farmacologisch inactieve metabolieten worden snel uitgescheiden, waardoor dienogest als de belangrijkste fractie in plasma verantwoordelijk is voor ongeveer 50% van circulerende dienogest-afgeleide verbindingen. De totale klaring na intraveneuze toediening van  $^3\text{H}$ -dienogest is berekend op 5,1 l/u.

### *Eliminatie*

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van dienogest na toediening van Climodien aan postmenopauzale vrouwen bedraagt 10,5 uur. Na orale toediening van 0,1 mg/kg wordt dienogest uitgescheiden in de vorm van metabolieten, waarvan ongeveer 75% in de urine en 25% via de faeces. De eliminatiehalfwaardetijd van de metabolieten in de urine bedraagt 14 uur.

Zes dagen na orale toediening is ongeveer 86% van de toegediende dosis geëlimineerd, waarvan het grootste gedeelte binnen 24 uur, hoofdzakelijk via de urine.

### *Steady state-condities*

Na dagelijkse inname neemt de serumconcentratie met een factor 1,3 toe en wordt na 3-4 dagen de steady state van dienogest bereikt. De farmacokinetiek van dienogest na herhaalde toediening van Climodien kan voorspeld worden aan de hand van de farmacokinetiek van een enkele dosis. De minimale, maximale en gemiddelde steady state concentratie van dienogest bedragen respectievelijk ongeveer 10 ng/ml, 63 ng/ml en 25 ng/ml. De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door de SHBG-concentratie.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over Climodien bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen preklinische veiligheidsgegevens die relevant zijn voor de voorschrijver in de doelpopulatie die aanvullend zijn op de gegevens die al zijn opgenomen in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken (SPK).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

lactosemonohydraat  
maïszetmeel  
gepregelatiniseerd maïszetmeel  
magnesiumstearaat (E 470b)  
povidon K 25 (E 1201)

#### Tabletomhulling:

sucrose  
glucosesiroop  
calciumcarbonaat (E 170)  
povidon K 25 (E 1201)  
macrogol 35000  
carnaubawas (E 903)  
titaniumdioxide (E 171)  
ijzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Transparante PVC/aluminium blisterverpakking met 28 omhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 28 of 3x28 omhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Bayer B.V.  
Siriusdreef 36  
2132 WT Hoofddorp

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

Climodien 1 mg/2 mg is in het register van geneesmiddelen ingeschreven onder RVG 30401.

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 14 februari 2005  
Datum van laatste verlenging: 13 december 2010

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.5: 30 januari 2024