

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Laclimella 1 mg/2 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg estradiolvaleraat (stemt overeen met 0,76 mg estradiol) en 2 mg dienogest.

Hulpstof met bekend effect: 65,36 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Rode, ronde tablet, 6 mm diameter

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale substitutietherapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen minstens 1 jaar na de laatste menstruatie.

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Starten van Laclimella*

Vrouwen die geen hormonale substitutietherapie (HST) innemen of vrouwen die veranderen van een ander continu gecombineerd HST-product, kunnen de behandeling om het even wanneer starten.

Vrouwen die veranderen van een continu sequentieel HST-schema moeten starten de dag na beëindiging van het vorige schema.

Vrouwen die veranderen van een cyclisch HST-schema moeten starten de dag na de tabletvrije periode. Het product is een continue gecombineerde HST. Inname van één tablet per dag. Het oestrogeen en het progesterageen worden elke dag gegeven zonder onderbreking.

Bij het starten en voortzetten van een behandeling voor postmenopauzale symptomen moet de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke tijd worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met wat vloeistof. De tabletten moeten bij voorkeur elke dag op hetzelfde uur worden ingenomen.

Als een tablet is vergeten, moet de vrouw die zo snel mogelijk innemen. Als ze de tablet meer dan 24 uur geleden had moeten innemen, hoeft ze geen extra tablet in te nemen. Als meerdere tabletten zijn vergeten, kan een bloeding optreden.

#### Speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

Laclimella is niet geïndiceerd bij pediatrische patiënten.

### *Ouderen*

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat de dosering moet worden aangepast bij oudere patiënten. Voor vrouwen die ouder zijn dan 65 jaar, zie rubriek 4.4.

### *Leverinsufficiëntie*

Er zijn geen studies uitgevoerd met Laclimella bij patiënten met leverinsufficiëntie. Laclimella is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen studies uitgevoerd met Laclimella bij patiënten met nierinsufficiëntie. Uit de beschikbare gegevens blijkt niet dat de dosering moet worden aangepast in deze patiëntenpopulatie.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Bekende borstkanker, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker;
- Bekende of vermoeden van oestrogeenafhankelijke maligne tumor (bijv. endometriumkanker);
- Niet-gediagnosticeerd genitaal bloedverlies;
- Onbehandelde endometriumhyperplasie;
- Veneuze trombo-embolie of voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Bekende trombofiele aandoening (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recente arteriële trombo-embolie (bijv. angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leverziekte of een voorgeschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctietests nog niet normaal zijn geworden;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Porfyrie.

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

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST alleen worden gestart voor symptomen die een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. In elk geval moeten de risico's en de voordelen zorgvuldig minstens één keer per jaar worden geëvalueerd en mag de HST alleen worden voortgezet zolang de voordelen opwegen tegen het risico.

De gegevens over de risico's van HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Wegens het lage absolute risico bij jongere vrouwen kan de risico-batenverhouding bij die vrouwen echter gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

### *Medisch onderzoek follow-up*

Voor een HST wordt gestart of hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale medische anamnese worden afgenomen. Op grond daarvan en van de contra-indicaties en voorzorgen bij gebruik moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd (met inbegrip van het bekken en de borsten). Tijdens de behandeling worden periodieke check-ups aanbevolen. De frequentie en de aard daarvan worden aangepast aan de vrouw. Vrouwen moeten leren welke veranderingen van de borsten ze aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie verder "Borstkanker"). Onderzoeken, inclusief geschikte beeldvormingsonderzoeken zoals mammografie, moeten worden uitgevoerd conform de thans aanvaarde screeningpraktijken, die echter kunnen worden aangepast naargelang van de klinische behoeften van de betrokken vrouw.

### *Aandoeningen die toezicht vergen*

Als de vrouw een van de volgende aandoeningen vertoont of ooit heeft vertoond en/of als een van die aandoeningen is verergerd tijdens een zwangerschap of een vroegere hormoontherapie, moet ze nauwgezet worden gevolgd. Er moet rekening mee worden gehouden dat die aandoeningen kunnen recidiveren of verergeren tijdens behandeling met Laclimella, vooral:

- Leiomyoom (baarmoederfibromen) of endometriose;
- Risicofactoren voor trombo-embolie (zie verder);
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads verwante met borstkanker;
- Hypertensie;
- Leveraandoening (bv. leveradenoom);
- Diabetes mellitus met of zonder aantasting van bloedvaten;
- Cholelithiase;
- Migraine of (hevige) hoofdpijn;
- Systemische lupus erythematosus;
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder);
- Epilepsie;
- Astma;
- Otosclerose.

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

De behandeling moet worden stopgezet als een contra-indicatie wordt ontdekt, en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie;
- Significante stijging van de bloeddruk;
- Ontstaan van migraineachtige hoofdpijn;
- Zwangerschap.

#### *Endometriumhyperplasie en -carcinoom*

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder stijgt het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom als oestrogenen alleen worden toegediend gedurende een lange tijd. De gerapporteerde stijging van het risico op endometriumkanker bij vrouwen die enkel oestrogenen gebruikten, was 2- tot 12-maal hoger dan bij niet-gebruiksters, afhankelijk van de duur van de behandeling en de dosering van het oestrogeen (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico nog minstens 10 jaar verhoogd blijven.

Cyclische toevoeging van een progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen voorkomt de stijging van het risico die wordt waargenomen bij een HST met alleen oestrogenen.

Tijdens de eerste maanden van de behandeling kunnen doorbraakbloedingen en spotting optreden. Als een doorbraakbloeding of spotting optreedt als de patiënte al een zekere tijd is behandeld, of aanhoudt na stopzetting van de behandeling, moet de oorzaak worden achterhaald. Daartoe is eventueel een endometriumbiopsie vereist, om endometriumkanker uit te sluiten.

#### *Borstkanker*

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op borstkanker 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 Study (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op borstkanker 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 oestrogenen

In de WHI-studie is geen stijging van het risico op borstkanker waargenomen bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST met alleen oestrogenen kregen. Observatieel 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.

HST, vooral met een combinatie van oestrogenen en progestagenen, verhoogt de dichtheid van de mammografische beelden, wat de radiologische detectie van borstkanker kan bemoeilijken.

#### *Ovariumkanker*

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Epidemiologische aanwijzingen van een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwen die een HST met alleen oestrogenen of een combinatie van oestrogenen en progestagenen krijgen. Dat wordt duidelijk binnen 5 jaar gebruik en het vermindert mettertijd na stopzetting van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, wijzen erop dat het gebruik van een gecombineerde HST het risico in dezelfde mate of iets minder verhoogt (zie rubriek 4.8).

#### *Veneuze trombo-embolie*

HST verhoogt het risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie, met een factor 1,3 tot 3. De kans op optreden van een VTE is groter tijdens het eerste jaar van HST dan later (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende trombofilie lopen een hoger risico op VTE. Een HST kan dat risico nog verhogen. HST is daarom gecontra-indiceerd bij die patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/periode na de bevalling, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen worden overwogen om een VTE na chirurgie te voorkomen. In geval van een langdurige immobilisatie na electieve chirurgie wordt aanbevolen de HST tijdelijk 4 tot 6 weken op voorhand stop te zetten. De behandeling mag pas worden hervat als de vrouw weer volledig kan bewegen.

Bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads verwante met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan een screening worden uitgevoerd na zorgvuldige counseling betreffende de beperkingen ervan (bij screening wordt slechts een percentage van de trombofiele afwijkingen geïdentificeerd.)

Als een trombofiele afwijking wordt ontdekt die segregeert met trombose bij familieleden, of als de afwijking 'ernstig' is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie of een combinatie van afwijkingen) is een HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die al een chronische antistollingstherapie krijgen, moet de risico-batenverhouding van gebruik van HST zorgvuldig worden geëvalueerd.

Als een VTE ontstaat na het starten van de behandeling, moet het geneesmiddel worden stopgezet. De patiënten moeten weten dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als ze een mogelijk symptoom van een trombo-embolie opmerken (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn in de borstkas, dyspneu).

#### *Coronairlijden*

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaand coronairlijden die een HST met een combinatie van oestrogenen of progestagenen of alleen progestagenen kregen.

#### Combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen

Het relatieve risico op coronairlijden tijdens gebruik van een HST met een combinatie van oestrogenen en progestagenen is licht verhoogd. Aangezien het basale absolute risico op coronairlijden sterk afhangt van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van coronairlijden als gevolg van het gebruik van oestrogenen-progestagenen zeer laag bij gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze zijn, maar dat aantal zal stijgen op een hogere leeftijd.

#### Alleen oestrogenen therapie

In gerandomiseerde, gecontroleerde studies is geen hoger risico op coronairlijden waargenomen bij gehysterectomiseerde vrouwen die alleen oestrogenen innamen.

#### *Ischemisch CVA*

Een behandeling met een combinatie van oestrogenen en progestagenen of alleen oestrogenen verhoogt het risico op ischemisch CVA met een factor tot 1,5. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd sinds de menopauze. Maar aangezien het basale risico van CVA sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het totaalrisico op CVA bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

#### *Andere aandoeningen*

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Daarom moeten patiënten met hart- of nierlijden zorgvuldig worden geobserveerd. Patiënten met terminaal nierfalen moeten nauwgezet worden geobserveerd, aangezien de serumspiegel van de werkzame stoffen van Laclimella allicht zal stijgen.

Vrouwen met een vooraf bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwgezet worden gevolgd tijdens oestrogene substitutie of hormonale substitutietherapie, aangezien bij die vrouwen zeldzame gevallen van een sterke stijging van de plasmatriglyceriden die leidt tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij behandeling met oestrogenen.

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

Oestrogenen verhogen de concentratie van thyroxinebindende globuline (TBG), waardoor de totale serumspiegel van schildklierhormonen gemeten als eiwitgebonden jodium (PBI), de T4-spiegels (met kolom of radio-immunoassay) en de T3-spiegels (met radio-immunoassay) stijgen. De T3-resineopname vermindert doordat de TBG-spiegel verhoogd is. De concentraties van vrij T4 en vrij T3 veranderen niet. Ook de serumconcentraties van andere bindende eiwitten kunnen stijgen: corticoïdbindende globuline (CBG), sekshormoonbindende globuline (SHBG), waardoor de serumspiegels van respectievelijk corticosteroiden en geslachtshormonen stijgen. De vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties veranderen echter niet. Ook de plasmaconcentraties van andere eiwitten kunnen stijgen (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

Gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn aanwijzingen van een hoger risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die een continue HST met een combinatie van oestrogenen en progestagenen of alleen oestrogenen starten na de leeftijd van 65 jaar.

#### Hepatitis C

Tijdens klinische studies met de hepatitis C-virus (HCV) combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwamen ALAT-verhogingen van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine was het aantal ALAT-verhogingen vergelijkbaar met het aantal vrouwen dat geen oestrogenen gebruikte; echter, vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikte, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatiebehandelingen: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat lactose. 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**

Opm.: de voorschrijfinformatie van de concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

### Effecten van andere geneesmiddelen op Laclimella

#### *Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (lagere werkzaamheid bij enzyminductie)*

Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toenemen bij concomitant gebruik van stoffen die geneesmiddelenmetaboliserende enzymen en met name cytochroom P450-enzymen induceren, zoals anti-epileptica (bijv. barbiturate, fenytoïne, primidone, carbamazepine), anti-infectieuze middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook felbamate, griseofulvin, oxcarbazepine and topiramate.

Ritonavir en nelfinavir staan bekend als sterke remmers, maar hebben inducerende eigenschappen als ze concomitant met steroïdhormonen worden gebruikt.

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen induceren.

Klinisch kan een verhoogd metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een zwakker effect en veranderingen van het baarmoederbloedingsprofiel.

Enzyminductie wordt al na enkele dagen behandeling waargenomen. De maximale enzyminductie wordt over het algemeen binnen enkele weken waargenomen. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

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

Als ze samen worden toegediend met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van oestrogeen of dienogest of beide verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van die wijzigingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van concomitante geneesmiddelen tegen hiv/HCV geraadpleegd worden om mogelijke interacties en daarmee verband houdende aanbevelingen te identificeren.

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

Sterke en matige CYP3A4-remmers zoals azolantimycotica (bv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macrolideantibiotica (bv. clarithromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen of dienogest of van beide verhogen.

### Effect van HRT met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten is aangetoond dat ze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentraties van lamotrigine aanzienlijk verlagen als gevolg van inductie van lamotrigine-glucuronidatie. Dit kan de aanvalscntrole verminderen. Hoewel de mogelijke interactie tussen hormoonvervangings therapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt verwacht dat een soortgelijke interactie bestaat, die kan leiden tot een vermindering van de aanvalscntrole bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

### Andere vormen van interacties

#### *Farmacodynamische interacties*

#### **Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.**

Tijdens klinische studies met HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwamen ALAT-verhogingen van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

**Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinyloestradiol bevatten, zoals oestradiol**

Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, was het aantal ALAT-verhogingen vergelijkbaar met het aantal vrouwen dat geen oestrogenen gebruikte. Vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikte, is echter voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

*Laboratoriumtests*

Het gebruik van geslachtssteroiden kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, waaronder de biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, de plasmaconcentraties van (drager)eiwitten zoals cortisteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De veranderingen blijven meestal binnen de normale grenswaarden van het laboratorium (zie rubriek 4.4 voor meer informatie).

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

*Zwangerschap*

Laclimella is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Laclimella, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Er zijn geen klinische gegevens over aan dienogest blootgestelde zwangerschappen.

Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken, wat te maken kan hebben met de progestagene effecten van dienogest (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

De meeste epidemiologische studies tot nog toe betreffende onopzettelijke blootstelling van de foetus aan combinaties van oestrogenen en andere progestagenen wijzen niet op een teratogeen of foetotoxisch effect.

*Borstvoeding*

Laclimella is niet geïndiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

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

Er is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Laclimella heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

**4.8 Bijwerkingen**

De volgende tabel beschrijft de frequentie van bijwerkingen van Laclimella. Die frequenties zijn gebaseerd op de frequenties van de bijwerkingen die zijn geregistreerd in 4 fase III-studies (n = 538 vrouwen) en die minstens mogelijk toe te schrijven waren aan de behandeling met Laclimella.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename
Psychische stoornissen		Depressie Anorexia nervosa Agressieve reactie Insomnia Slaperigheid Zenuwachtigheid Anorgasmie Verminderde libido

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Paresthesie Hyperkinesie
Bloedvataandoeningen		Veneuze trombose (pijn in het been) Tromboflebitis Hypertensie Epistaxis
Maag- darmstelselaandoeningen	Nausea	Buikpijn Diarree Braken Constipatie Flatulentie Droge mond
Lever- en galaandoeningen		Galwegpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		Psoriasis Acne Jeuk Meer zweten Droge huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierpijn Beenkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Bloedverlies uit de baarmoeder/vagina inclusief spotting (onregelmatige bloedingen, die gewoonlijk verdwijnen bij voortzetten van de behandeling) Pijn in de borsten Warmteopwellingen	Afwijking van het endometrium Vaginale candidose Dysmenorroe Jeuk aan de geslachtsdelen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, oedeem/veralgemeend oedeem/oedeem van het gezicht

#### Risico op borstkanker

Bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen innemen gedurende meer dan 5 jaar, verdubbelt de kans dat een diagnose van borstkanker zal worden gesteld.

Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.

Het risico hangt af van de duur van gebruik (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 borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar) *	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 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 borstkanker per EU-land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.			

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

Leeftijd bij start HST (jaren)	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 borstkanker per EU-land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.			

**VS WHI-studies - extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik**

Leeftijdsspreiding (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risicoverhouding & 95 % BI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95 % CI)
<b>Alleen oestrogenen (geconjugeerde paardenoestrogenen)</b>			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
<b>Geconjugeerde paardenoestrogenen + MPA oestrogeen &amp; progestageen‡</b>			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
* WHI-studie bij vrouwen zonder baarmoeder, die niet wees op een hoger risico op borstkanker.			
‡ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor de studie, was er geen verhoogd risico te zien tijdens de eerste 5 jaar van de behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.			

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 per 1.000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een baarmoeder wordt het gebruik van een HST met alleen oestrogenen niet aanbevolen omdat die het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van gebruik van alleen oestrogenen en de dosering ervan, bedroeg de stijging van het risico op endometriumkanker in epidemiologische onderzoeken 5 tot 55 extra gevallen per 1.000 vrouwen van 50 tot 65 jaar.

Toevoeging van een progestageen aan het oestrogeen gedurende minstens 12 dagen per cyclus kan dat verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study verhoogde het gebruik van een gecombineerde (sequentiële of continue) HST gedurende vijf jaar het risico op endometriumkanker niet (RR 1,0 (0,8 - 1,2)).

#### Risico op ovariumkanker

Gebruik van een HST met alleen oestrogenen of een combinatie van een oestrogeen en een progestageen correleert met een licht verhoogd risico op een diagnose van ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies rapporteerde een hoger risico op ovariumkanker bij vrouwen die op dat ogenblik een HST gebruikten, in vergelijking met de vrouwen die nooit een HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die een HST innemen gedurende 5 jaar, resulteert dat in ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST innemen, zal bij ongeveer 2 op de 2.000 vrouwen een diagnose van ovariumkanker worden gesteld over een periode van 5 jaar.

#### Risico op veneuze trombo-embolie

HST verhoogt het relatieve risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie, met een factor 1,3 tot 3. Het risico op optreden van een VTE is hoger tijdens het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies worden gepresenteerd:

#### **VS WHI-studies - extra risico op VTE over een periode van 5 jaar gebruik**

Leeftijdsspreiding (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep tijdens een periode van 5 jaar	Risicoverhouding & 95 % BI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar
<b>Alleen oestrogenen per os*</b>			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Combinatie van oestrogenen en progestagenen per os</b>			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

\* *Studie bij vrouwen zonder baarmoeder.*

#### Risico op coronairlijden

Het risico op coronairlijden is licht verhoogd bij vrouwen ouder dan 60 jaar die een HST met een combinatie van oestrogenen en progestagenen gebruiken (zie rubriek 4.4).

#### Risico op ischemisch CVA

Het gebruik van alleen oestrogenen of een combinatie van oestrogenen en progestagenen verhoogt het relatieve risico op ischemisch CVA met een factor tot 1,5. Het risico op hemorragisch CVA stijgt niet tijdens gebruik van een HST.

Het relatieve risico hangt niet af van de leeftijd of de duur van gebruik, maar doordat het basale risico sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het totale risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

#### **VS WHI-studies gecombineerd - extra risico op ischemisch CVA\* over een periode van 5 jaar gebruik**

Leeftijdsspreiding (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep tijdens een periode van 5 jaar	Risicoverhouding & 95 % BI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

\* *Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch CVA.*

Andere bijwerkingen zijn gerapporteerd bij behandeling met oestrogenen/progestagenen:

- Galblaaslijden;
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura;
- Waarschijnlijke dementie boven de leeftijd van 65 jaar (zie rubriek 4.4).

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk dat na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen worden gemeld. Op deze manier 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Acutotoxiciteitsstudies hebben uitgewezen dat zelfs bij onopzettelijke inname van een veelvoud van de therapeutische dosering geen risico op acute toxiciteit te verwachten is. Een overdosering kan nausea en braken veroorzaken, en bij sommige vrouwen een dervingsbloeding. Er bestaat geen specifiek antidotum.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties  
ATC-code: G03FA15

#### *Estradiolvaleraat*

De werkzame stof, synthetisch 17 $\beta$ -estradiol is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol. Het wordt gegeven gezien het verlies van oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen en het verlicht de menopauzale symptomen.

#### *Dienogest*

De werkzame stof is een derivaat van nortestosteron dat *in vitro* een 10 tot 30 keer lagere affiniteit heeft voor de progesteronreceptor dan andere synthetische progestagenen. Uit dieronderzoek is een sterk progestageen effect *in vivo* gebleken. Dienogest heeft *in vivo* geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde werking.

Oestrogenen promoten de groei van het endometrium. Oestrogenen zonder progestageen verhogen dan ook het risico op endometriumhyperplasie en -kanker. Toevoeging van een progestageen zeer vermindert het risico op endometriumhyperplasie als gevolg van oestrogenen bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen.

#### *Informatie van klinische studies*

Verlichting van symptomen van oestrogeendeficiëntie en bloedingspatronen

- Verlichting van menopauzale symptomen is verkregen tijdens de eerste weken van de behandeling.
- 89% van de vrouwen vertoonde een amenorroe tijdens maand 10-12 van de behandeling.  
Doorbraakbloeding en/of spotting zijn opgetreden bij 27,1% van de vrouwen tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en bij 11% tijdens maand 10-12.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### *Estradiolvaleraat*

##### Absorptie

Na orale toediening wordt estradiolvaleraat volledig geabsorbeerd. Klieving tot estradiol en valerinezuur vindt plaats tijdens de absorptie door het darmslijmvlies of tijdens de eerste passage door de lever. Piekserumestradiolconcentraties van 21 pg/ml worden bereikt ongeveer 6 uur na één toediening van Laclimella.

##### Distributie

Estradiol bindt zich niet-specifiek aan serumalbumine en specifiek aan SHBG. Slechts ongeveer 1-2% van de hoeveelheid estradiol circuleert in de bloedbaan als vrij steroïd, 40-45% is gebonden aan SHBG. Het ogenschijnlijke distributievolume van estradiol na één enkele intraveneuze toediening is ongeveer 1 l/kg.

##### Biotransformatie

Splitsing van estradiol en valeriaanzuur leidt tot natuurlijk estradiol en zijn metabolieten oestron en oestriol. Het valerinezuur wordt zeer snel gemetaboliseerd. Na orale toediening is ongeveer 3-6% van de dosis direct biologisch beschikbaar als estradiol.

#### Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van circulerend oestradiol is ongeveer 90 min. Na orale toediening is de situatie echter anders. Gezien de grote circulerende pool van oestrogensulfaten en -glucuroniden en gezien de enterohepatische hercirculatie, is de terminale halfwaardetijd van oestradiol na orale toediening een samengestelde parameter die afhankelijk is van al die processen en die ongeveer 13-20 u bedraagt. Zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine; met ongeveer 10% wordt in de stoelgang uitgescheiden.

#### Evenwichtstoestand

Na dagelijkse inname stijgen de serumspiegels van estradiol met ongeveer een factor 2,2 en wordt een evenwichtstoestand bereikt na 4-7 dagen behandeling.

De dal-, piek- en gemiddelde serumestradiolconcentraties in evenwichtstoestand zijn respectievelijk 21 pg/ml, 43 pg/ml en 33 pg/ml. De farmacokinetiek van estradiol wordt beïnvloed door de SHBG-spiegel.

#### *Dienogest*

##### Absorptie

Per os toegediend dienogest wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van 49 ng/ml worden bereikt ongeveer 1,5 uur na eenmalige inname van Laclimella. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 91%. De farmacokinetiek van dienogest is evenredig aan de dosis binnen een spreiding van 1 - 8 mg.

##### Distributie

Dienogest wordt gebonden aan serumalbumine en niet aan sekshormoonbindende globuline (SHBG) of corticoïdbindende globuline (CBG). De totale serumconcentratie van dienogest bestaat voor 10% uit vrij steroïd; 90% is niet specifiek gebonden aan albumine. Het ogenschijnlijke distributievolume ( $V_D/F$ ) van dienogest bij postmenopauzale vrouwen is 51 l.

##### Biotransformatie

Dienogest wordt bijna volledig gemetaboliseerd door de bekende wegen van het steroïdmetabolisme (hydroxylering, conjugatie), voornamelijk door CYP3A4. De farmacologisch inactieve metabolieten worden snel uitgescheiden, waardoor dienogest de grootste fractie in het plasma uitmaakt en goed is voor ongeveer 50% van de circulerende verbindingen die afgeleid zijn van dienogest. De berekende totale klaring na intraveneuze toediening van  $^3\text{H}$ -dienogest bedroeg 5,1 l/u.

##### Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van DNG is 10,5 uur bij postmenopauzale vrouwen na toediening van Laclimella. Dienogest wordt uitgescheiden in de vorm van metabolieten, die worden uitgescheiden in een urine-fecesverhouding van ongeveer 3/1 na orale toediening van 0,1 mg/kg.

De halfwaardetijd van de excretie van urinaire metabolieten is 14 uur. Na orale toediening wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis binnen 6 dagen geëlimineerd, grotendeels tijdens de eerste 24 uur en hoofdzakelijk via de urine.

##### Evenwichtstoestand

Na dagelijkse inname stijgt de serumspiegel van dienogest met ongeveer een factor 1,3 en wordt een evenwichtstoestand bereikt na 3-4 dagen behandeling. De farmacokinetiek van dienogest na herhaalde toediening van Laclimella kan worden voorspeld op grond van de farmacokinetiek van één enkele dosis. De dal-, de piek- en de gemiddelde serumconcentraties van DNG in evenwichtstoestand zijn respectievelijk en ongeveer 10 ng/ml, 63 ng/ml en 25 ng/ml. De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door de SHBG-spiegel.

Er is geen farmacokinetische informatie over Laclimella bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

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

*Estradiol*

Het toxiciteitsprofiel van estradiol is bekend. Er zijn geen aanvullende preklinische gegevens die belangrijk zijn voor de voorschrijvende artsen buiten wat in andere rubrieken van de SPK wordt besproken.

*Dienogest*

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS****6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ijzeroxide  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Maiszetmeel  
Povidon  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC (transparant)-/aluminium blisterverpakking (kalenderverpakking)  
Verpakkingsgrootten: 28 tabletten, 3x 28 en 6x 28 tabletten  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten

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

Ceres Pharma NV  
Kortrijksesteenweg 1091 bus B  
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

BE513591

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/2017

Datum van laatste verlenging: 07/2019

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

06/2025