

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Climen 28-Tage Dragees

2. QUANTITATIVE UND QUALITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 weißes Dragee enthält 2 mg Estradiolvalerat

1 rosa Dragee enthält 2 mg Estradiolvalerat und 1 mg Cyproteronacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen. Climen 28 sollte nur bei Frauen angewendet werden, deren Menopause länger als 12 Monate zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, die ein hohes Risiko zukünftiger Frakturen haben und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. (siehe auch Abschnitt 4.4)

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzt vor.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Beginn der Behandlung:

Bei postmenopausalen Frauen, die noch keine Hormonersatztherapie angewendet haben oder von einer kontinuierlich kombinierten Hormonersatztherapie zu Climen 28 wechseln, kann die Behandlung jederzeit begonnen werden. Patientinnen, die von einer zyklischen oder kontinuierlich sequentiellen Therapie zu Climen 28 wechseln, sollten die Behandlung einen Tag nach Beendigung des vorigen Regimes beginnen. In allen Fällen muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Dosierung:

Es ist einmal täglich 1 weißes Dragee während der ersten 16 Tage einzunehmen, während der folgenden 12 Tage ein rosa Dragee.

Art der Anwendung:

Jeder Blisterstreifen enthält Dragees für eine 28-tägige Anwendung. Es gibt keine Einnahmepause, d.h. nach Aufbrauch einer Kalenderpackung schließt die nächste ohne Unterbrechung an.

Die Dragees werden unzerkaut mit Flüssigkeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen.

Vergessene Dragees

Wurde die Drageeeinnahme zum üblichen Zeitpunkt vergessen, kann die Einnahme innerhalb der nächsten 12 bis 24 Stunden nachgeholt werden. Sind seit der vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht die Einnahme nicht mehr nachgeholt werden.

Wird die Behandlung für längere Zeit unterbrochen, kann es zu Blutungen kommen.

Die Blutung tritt für gewöhnlich während der letzten Tage einer Packung und/oder der ersten Woche der nächsten Packung ein.

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

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Climen 28-Tage Dragees dürfen bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Ältere Menschen

Es gibt keine Daten, die auf eine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei älteren Patientinnen hinweisen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen sind Climen 28-Tage Dragees kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

4.3 Gegenanzeigen

Wenn eine der nachfolgend genannten Erkrankungen oder Zustände vorliegt, darf keine HRT begonnen werden. Bei Auftreten einer der Erkrankungen oder Zustände unter HRT muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese;
- Andere bestehende oder vermutete estrogenabhängige maligne Tumoren (z.B. Endometriumkarzinom);
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen;
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- bestehende oder vorangegangene venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);

- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B.: C-Protein, S-Protein oder Antithrombin Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder vorangegangene arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- Akute Lebererkrankungen oder Lebererkrankungen in der Anamnese solange die Leberfunktionswerte noch nicht im Normbereich liegen;
- Hohes Risiko für venöse oder arterielle Thrombosen;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Porphyrurie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Climen 28-Tage Dragees eignen sich nicht zur Schwangerschaftsverhütung.

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Dennoch, kann das Nutzen/Risiko Verhältnis auf Grund des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen besser sein als bei älteren Frauen.

Ärztliche Untersuchung/Nachuntersuchung

Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie soll eine vollständige Eigen- und Familienanamnese erhoben, sowie eine an den Warnhinweisen für die Anwendung und Gegenanzeigen orientierte sorgfältige allgemeine und gynäkologische Untersuchung (einschließlich Becken und Brüste) durchgeführt werden. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die in Häufigkeit und Art individuell anzupassen sind. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie ihrem Arzt melden sollen (siehe „Mammakarzinom“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich entsprechender bildgebender Verfahren wie z.B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen

Situationen, die eine Überwachung erfordern:

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormonersatztherapie verschlechtert hat, soll die Patientin engmaschig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Climen 28-Tage Dragees wieder auftreten oder sich verschlechtern könnten:

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom), Endometriose;
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z.B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenome);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen;
- Systemischer Lupus erythematodes;

- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma,
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie:

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- Erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms ist bei Anwenderinnen einer Estrogenmonotherapie, in Abhängigkeit von der Therapiedauer und der Dosierung, 2-12 fach höher verglichen mit Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko über mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens über mindestens 12 Tage pro 28 tägigen Zyklus oder eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie bei nicht hysterektomierten Frauen verhindert das mit der Estrogenmonotherapie zusammenhängende Risiko.

In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Mammakarzinom

Die gesamten bekannten Daten lassen auf ein erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges, Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen und möglicherweise auch eine Estrogen Monotherapie Therapie erhalten schließen.

Kombinierte Estrogen/Gestagen Therapie:

Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Untersuchung, die Women's Health Initiative Study (WHI), und epidemiologische Studien, zeigen übereinstimmend nach etwa 3 Jahren Therapiedauer ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine Estrogen-Gestagen-Kombinationen als HRT anwenden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Estrogenmonotherapie:

Die WHI Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen, die eine Estrogenmono-HRT anwendeten. Anwendungsbeobachtungen zeigten meistens ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose, das jedoch wesentlich geringer ist, als bei Anwenderinnen einer Estrogen/Gestagen Kombination (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“ 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich innerhalb von einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch nach Abbruch der Behandlung innerhalb von einigen (längstens fünf) Jahren zum Ausgangswert zurück.

HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinom

Ein Ovarialkarzinom ist wesentlich seltener als ein Mammakarzinom.

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

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

Lebertumoren

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen hormoneller Substanzen wie in Climen 28-Tage Dragees enthalten gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3 – 3-fachen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit anamnestisch bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko und eine HRT kann dieses Risiko erhöhen. Eine HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine VTE sind: Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisation, erhebliche Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/postpartale Periode, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Tumorerkrankung. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.
Wie bei allen post-operativen Patienten sind prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen nach Operationen größte Bedeutung beizumessen.
Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, wird eine vorübergehende Unterbrechung der HRT, soweit möglich vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff, empfohlen. Die Behandlung soll erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der persönlichen Krankengeschichte, bei denen aber ein Verwandter ersten Grades in der Krankengeschichte eine Thrombose im jugendlichen Alter aufweist, kann ein Screening angeboten werden, wobei eine sorgfältige Beratung über dessen Limitierung erfolgen muss (nur ein Teil der

thrombophilen Erkrankungen wird während eines Screenings erkannt). Wird eine thrombophile Erkrankung - isoliert von Thrombosen bei Familienmitgliedern - identifiziert, oder ist die Erkrankung schwerwiegend (wie z.B.; C-Protein-, S-Protein- oder Antithrombin-Mangel oder eine Kombination dieser Störungen), ist eine HRT kontraindiziert.

- Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulanzen behandelt werden, ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT vorzunehmen.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, ist die Behandlung sofort abzubrechen. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses bemerken (z.B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

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

Kombinierte Estrogen/Gestagen Therapie:

Das relative Risiko für eine KHK ist während einer kombinierten Estrogen/Gestagen Therapie leicht erhöht. Da das grundlegende absolute Risiko einer KHK in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl zusätzlicher Fälle einer KHK auf Grund einer Estrogen/Gestagen Therapie bei gesunden Frauen nahe der Menopause sehr gering, steigt aber mit zunehmendem Alter an.

Estrogenmonotherapie:

In randomisierten kontrollierten klinischen Studien gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen die eine Estrogen-Monotherapie anwenden.

Schlaganfall

Eine kombinierte Estrogen/Gestagen- und eine Estrogenmonotherapie ist mit einem bis zu 1,5 – fach erhöhtem Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Zeit ab der Menopause. Da allerdings das Grundrisiko für einen Schlaganfall stark altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko für Frauen, die eine HRT erhalten mit dem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

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

Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyceridämie sollen während einer Estrogensatz- oder Hormonersatztherapie engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyceridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.

Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt.

Die Konzentrationen von freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidalen Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-I-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

Eine HRT führt nicht zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion. Es gibt einige Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr die Behandlung mit einer kontinuierlich kombinierten oder Estrogenmonotherapie beginnen.

Ein genereller Zusammenhang zwischen HRT-Anwendung und dem Entstehen einer klinischen Hypertonie wurde nicht gezeigt. Zwar wurde bei Frauen unter HRT von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet, ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg ist jedoch selten. Entwickelt sich jedoch in Einzelfällen während der HRT-Anwendung eine anhaltende klinisch signifikante Hypertonie, ist ein Abbruch der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Obwohl eine HRT einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben kann, besteht im Allgemeinen keine Notwendigkeit zur Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen. Dennoch sollen Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden.

Einige Patientinnen entwickeln unerwünschte Auswirkungen der Estrogenstimulation wie abnorme uterine Blutungen. Häufige oder anhaltende abnorme uterine Blutungen während der Behandlung erfordern eine Beurteilung des Endometriums.

Falls eine Endometriose reaktiviert wird, wird ein Behandlungsabbruch empfohlen.

Können unregelmäßige Menstruationszyklen nicht erfolgreich behandelt werden, müssen organische Erkrankungen mittels geeigneter diagnostischer Maßnahmen ausgeschlossen werden.

Uterine Leiomyome können sich unter dem Einfluss von Estrogenen vergrößern. In diesem Fall sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Leidet eine Patientin an Prolaktinomen, ist eine strenge medizinische Überwachung (einschließlich regelmäßiger Bestimmung der Prolaktinspiegel) erforderlich.

Climen 28-Tage Dragees enthalten Lactose. Patientinnen mit seltenen angeborenen Störungen wie Galactoseintoleranz, LAPP-Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

- **Wirkungen anderer Arzneimittel auf Climen 28 Dragees**

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion) z.B.:

Die Metabolisierung von Estrogenen (und Gestagenen) kann durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die dafür bekannt sind, Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme wie Antikonvulsiva (z.B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramamat und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, zu induzieren, verstärkt werden.

Klinisch kann sich ein gesteigerter Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen in einer herabgesetzten Wirkung und in einem veränderten uterinen Blutungsprofil bemerkbar machen.

Eine Enzyminduktion kann schon nach einigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb weniger Wochen gesehen werden. Nach Behandlungsende kann eine Enzyminduktion ca 4 Wochen lang erhalten bleiben.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern, inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen (oder Gestagenen oder beiden) erhöhen oder senken. Die Auswirkung dieser Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen verringern (Enzyminhibitoren)

Starke und mittlere CYP3A4 Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Macrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem, und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen oder von beiden erhöhen.

Substanzen, die einer substantiellen Konjugation unterliegen (z.B. Paracetamol), können die Bioverfügbarkeit von Estradiol durch Hemmung des Konjugationssystems während der Resorption erhöhen.

Andere Wechselwirkungen

- Laboruntersuchungen:
 - Die Anwendung von Sexualsteroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Dies schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

Weitere Informationen siehe unter Abschnitt 4.4 „Sonstige Erkrankungen“

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Climen 28 Tage Dragees sind während der Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn unter der Behandlung mit Climen eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden.

Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten relevanten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Estrogenen und Gestagenen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

Es gibt keine adäquaten Anwendungsdaten von Cyproteronacetat bei schwangeren Frauen. Studien an Tieren zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist unbekannt.

Stillzeit:

Climen 28 Tage Dragees sind während der Stillzeit kontraindiziert.

Geringe Mengen von Sexualhormonen können in die Muttermilch gelangen.

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

Es wurden keine Untersuchungen bezüglich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen bei Anwenderinnen einer HRT wurde berichtet, :

System Organ Klassen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme		
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung	Ängstlichkeit herabgesetzte Libido gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaktlinsen-Intoleranz
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen, Übelkeit	Dyspepsie	Erbrechen Blähungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag Pruritus	Erythema nodosum Urtikaria	Hirsutismus Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe

System Organ Klassen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Blutungen aus dem Uterus/der Vagina inklusive Schmierblutungen (Blutungsunregelmäßigkeiten klingen gewöhnlich mit Fortdauer der Behandlung ab)	Brustschmerzen Brustspannen	Dysmenorrhoe vaginaler Ausfluss prämenstruelles Syndrom ähnliche Symptome Brustvergrößerung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Müdigkeit

Es wird die zutreffendste MedDRA-Bezeichnung (Version 8.1) zur Beschreibung bestimmter Reaktionen und ihrer Synonyme oder ähnlicher Zustände verwendet.

Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Estrogene die Symptome eines Angioödems beeinflussen oder verstärken.

Brustkrebsrisiko:

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen/Gestagen Therapie über mehr als 5 Jahre erhielten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht..
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4) Die Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Million Women Study (MWS) – geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren

Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1000 Nichtanwenderinnen einer HRT über eine Periode von 5 Jahren*	Risikoquotient und 95%KI**	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen über 5 Jahre (95%KI)
Estrogenmono-HRT			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinierte Estrogen/Gestagen HRT			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* Bezogen auf Baseline Inzidenzen in entwickelten Ländern			
**Gesamtrisikquotient. Der Risikoquotient ist nicht konstant sondern steigt mit der Therapiedauer an.			
Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Staaten unterschiedlich sind, variiert auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

US WHI – Studien – Zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000	Risikoquotient und	Zusätzliche Fälle pro
-----------------------	-------------------	--------------------	-----------------------

	Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	95%KI	1000 HRT Anwenderinnen über 5 Jahre (95%KI)
CEE-Estrogenmonotherapie			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA Estrogen/Gestagen **			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
*WHI Studie bei hysterektomierten Frauen, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten **Wird die Analyse auf Frauen beschränkt, die vor der Studie keine HRT erhielten, zeigte sich während der ersten 5 Jahre der Behandlung kein erhöhtes Risiko. Nach 5 Jahren war das Risiko gegenüber Nichtanwenderinnen erhöht.			

Endometriumkarzinom-Risiko:

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine Estrogenmonotherapie nicht indiziert, da sich das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängig von der Dauer der Anwendung einer Estrogenmonotherapie und der Estrogendosis variierte das Risiko für ein Endometriumkarzinom in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen je 1000 Frauen im Alter von 50 – 65 Jahren.

Die Zugabe eines Gestagens zur Estrogenmonotherapie über zumindest 12 Tage je Zyklus kann dieses erhöhte Risiko verhindern.

In der MWS Studie führte die 5-jährige Anwendung einer kombinierten (sequentiell oder kontinuierlich) HRT zu keinem erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom (Risikoquotient 1,0 (0,8 – 1,2)).

Ovarialkarzinom:

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Diagnoserisiko eines Ovarialkarzinoms verbunden

Eine Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien ergab ein erhöhtes Risiko von Ovarialkarzinom bei Frauen, die derzeit eine HRT anwenden verglichen mit Frauen, die niemals eine HRT angewendet haben (RR 1.43, 95%CI 1.31-1.56). Bei Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren. ergab sich nach 5 Jahren HRT 1 zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen. Bei Frauen von 50 bis 54 Jahren, die keine HRT angewendet haben, wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren bei ca 2 Frauen von 2000 ein Ovarialkarzinom diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien:

Die Hormonersatztherapie wird mit einem 1,3 - 3-fach erhöhtem relativem Risiko eine venöse Thromboembolie zu entwickeln in Zusammenhang gebracht, z.B. tiefe Venenthrombose und Lungenembolie. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr einer HRT wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Im Folgenden werden die Ergebnisse der WHI-Studie dargestellt:

WHI – Studien – Zusätzliches Risiko einer venösen Thromboembolie nach 5 jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo- Arm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen
Orale Estrogenmonotherapie*			

50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Orale Estrogen/Gestagen Kombinationstherapie			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Studie bei hysterektomierten Frauen

Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK):

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen HRT im Alter über 60 Jahren geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfallrisiko:

Die Anwendung einer Estrogenmonotherapie und einer Estrogen/Gestagen Therapie wird mit einem bis zu 1,5-fachen erhöhten relativen Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden in Zusammenhang gebracht. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist dabei nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Therapiedauer, da aber das Ausgangsrisiko stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtschlaganfallrisiko bei Patientinnen die eine HRT erhalten mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.4).

WHI – Studien kombiniert – Zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalles* nach 5 jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%KI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT Anwenderinnen über 5 Jahre
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

*Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet wurden:

- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).
- Vergrößerung eines gestagenabhängigen Tumors (z.B. Meningiom)
- Systemischer Lupus erythematoses
- Chloasma

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 **Überdosierung**

Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen verursachen und es können bei manchen Frauen Entzugsblutungen auftreten.

Es gibt kein spezifisches Antidot und die Behandlung sollte symptomatisch sein.

5. **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene und Estrogene

ATC Code: G03HB01

Estradiolvalerat

Der Wirkstoff Estradiolvalerat, ein Ester des synthetischen 17β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Estradiol ident.. Es ergänzt die bei menopausalen Frauen nachlassende körpereigene Estrogenproduktion und lindert somit menopausale Symptome.

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

Cyproteronacetat

Der Wirkstoff Cyproteronacetat ist ein synthetisches Hydroxyprogesteronderivat mit gestagenen, antigonadotropen und antiandrogenen Wirkungen.

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Estrogengabe das Risiko für eine Endometriumhyperplasie bzw. Karzinomentstehung. Die zusätzliche Gabe des Gestagens Cyproteronacetat reduziert das estrogeninduzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen.

Mit der Zusammensetzung und dem sequentiellen Therapieschema von Climen 28-Tage Dragees, das eine 16-tägige Estrogenmonophase und eine 12-tägige Estrogen-Gestagen-Kombinationsphase umfasst, wird bei Frauen mit intaktem Uterus bei regelmäßiger Einnahme ein Menstruationszyklus hergestellt.

Bei der Einnahme von Climen 28-Tage Dragees wird die Ovulation nicht gehemmt und die endogene Hormonproduktion wird kaum beeinflusst.

Im Rahmen klinischer Prüfungen erhobene Daten:

○ Linderung der Estrogenmangelsymptome und Blutungsmuster

Während des Klimakteriums kann die Verminderung und letztendlich der Verlust der Estradiolsekretion der Ovarien eine Instabilität der Thermoregulation zur Folge haben, welche Hitzewallungen mit Schlafstörungen und übermäßigem Schwitzen hervorruft. Anzeichen einer Rückbildung der Haut und Schleimhäute (insbesondere im Urogenitaltrakt) können positiv beeinflusst werden. Weniger spezifisch, aber oft als Teil des klimakterischen Syndroms erwähnt, sind Symptome ähnlich der pektanginöser Beschwerden, Palpitationen, Reizbarkeit, Nervosität, Mangel an Energie und Konzentrationsfähigkeit, Vergesslichkeit und Gelenks- und Muskelschmerzen. HRT mildert viele dieser Symptome eines Estradiolmangels bei postmenopausalen Frauen.

HRT hat einen positiven Effekt auf den Kollagengehalt und die Dicke der Haut und kann den Prozess der Faltenbildung verlangsamen. Darüber hinaus können die antiandrogenen Eigenschaften von Cyproteronacetat die vorteilhaften Wirkungen von Climen auf durch Androgene hervorgerufene Störungen (wie Akne, Seborrhoe, androgene Alopezie) unterstützen.

Eine Linderung der menopausalen Symptome konnte in den ersten wenigen Wochen der Behandlung erreicht werden.

Die zusätzliche Anwendung eines Gestagens zu einem Estrogensatzschema über mindestens 10 Tage pro Zyklus wie bei Climen verringert das Risiko einer Endometrialhyperplasie und dem damit verbundenen Risiko eines Adenokarzinoms bei Frauen mit intaktem Uterus. Eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Estrogen mit den zugelassenen Indikationen wurde durch die Zugabe eines Progestogens zu einem Estrogensatzschema nicht gezeigt.

- Osteoporoseprävention

Der Estrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse.

HRT verringert eine Knochenabsorption und verlangsamt oder unterbindet einen postmenopausalen Knochenverlust. Es gibt keine Hinweise, dass eine HRT eine Wiederherstellung der Knochenmasse auf prämenopausales Niveau bewirkt.

Die Wirkung von Estrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar solange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.

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

Anwendungsbeobachtungen und die WHI Studie mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) lassen eine Verringerung der Kolonkarzinomr morbidity bei postmenopausalen Frauen unter HRT vermuten. In der WHI Studie zu einer Monotherapie wurde keine Risikoreduktion beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob diese Beobachtungen auch auf andere HRT-Produkte zutreffen.

5.2 **Pharmakokinetische Eigenschaften**

- **Estradiolvalerat**

Resorption:

Estradiolvalerat wird rasch und vollständig resorbiert. Der Steroidester wird während der Resorption und des First-Pass-Metabolismus in der Leber in Estradiol und Valeriansäure gespalten. Gleichzeitig unterliegt Estradiol einem ausgiebigen weiteren Metabolismus, z.B. zu Estron, Estriol und Estronsulfat. Nur ca. 3 % des Estradiols sind nach oraler Verabreichung von Estradiolvalerat bioverfügbar. Die Bioverfügbarkeit von Estradiol wird nicht durch die Nahrung beeinflusst.

Verteilung:

Die Serumspitzenkonzentration von Estradiol von ca. 30 pg/ml wird in der Regel 4-9 h nach der Drageeeinnahme erreicht. Innerhalb von 24 h nach der Einnahme fallen die Estradiolserumspiegel auf einen Wert von ca. 15 pg/ml. Estradiol bindet an Albumin und an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Der freie Anteil von Estradiol im

Serum beträgt ca. 1-1,5 % und der SHBG-gebundene Anteil liegt im Bereich von 30-40 %.

Das fiktive Verteilungsvolumen von Estradiol nach einmaliger intravenöser Gabe beträgt ca. 1 l/kg.

Metabolismus:

Nach der Esterspaltung von exogen verabreichtem Estradiolvalerat folgt der Metabolismus des Arzneimittels den Biotransformationswegen des endogenen Estradiols. Estradiol wird überwiegend in der Leber, aber auch extrahepatisch, z.B. im Darm, in der Niere, den Skelettmuskeln und in den Zielorganen verstoffwechselt. Diese Prozesse beinhalten die Bildung von Estron, Estriol, Katecholestrogenen und Sulfat- und Glukuronidkonjugaten dieser Verbindungen, die alle deutlich weniger oder gar nicht estrogenartig wirken.

Ausscheidung:

Die Gesamtserumclearance von Estradiol nach einmaliger intravenöser Verabreichung zeigt eine hohe Variabilität im Bereich von 10-30 ml/min/kg. Ein gewisser Anteil der Estradiolmetaboliten wird mit der Galle ausgeschieden und durchläuft den sogenannten enterohepatischen Kreislauf. Letztendlich werden die Estradiolmetaboliten hauptsächlich als Sulfate und Glukuronide mit dem Urin ausgeschieden.

Steady-state-Bedingungen:

Im Vergleich zu einer einmaligen Dosis sind nach wiederholter Gabe ca. doppelt so hohe Serumspiegel von Estradiol zu erwarten. Die Estradiolkonzentration schwankt im Durchschnitt zwischen 30 (minimaler Wert) und 60 pg/ml (maximaler Wert). Estron, als weniger estrogen wirkender Metabolit, erreicht ca. 8-fach höhere Serumkonzentrationen, Estronsulfat erreicht ca. 150-fach höhere Konzentrationen. Nach Absetzen der Behandlung werden die vor der Behandlung bestehenden Estradiol- und Estronspiegel innerhalb von 2-3 Tagen erreicht.

• **Cyproteronacetat**

Resorption:

Nach oraler Gabe wird Cyproteronacetat in einem breiten Dosisbereich rasch und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat nach oraler Gabe beträgt ca. 88 % der verabreichten Dosis.

Verteilung:

Die Einzelgabe von 1 mg Cyproteronacetat bewirkt Serumspitzenspiegel von ca. 8 ng/ml nach 1-2 Stunden. Anschließend fallen die Serumkonzentrationen von Cyproteronacetat biphasisch, mit Halbwertszeiten von 0,8 bzw. 2,3 Tagen. Cyproteronacetat ist nahezu vollständig an Serumalbumin gebunden. Ca. 3,5–4 % der Gesamtspiegel der Substanz liegen in ungebundener Form vor. Die Bindung von Cyproteronacetat an Plasmaproteine scheint überwiegend unspezifisch zu sein, da nur geringe Mengen an thermolabile Proteine wie Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und Cortisol-bindendes Globulin (CBG) gebunden sind. Dies bedeutet, dass Veränderungen von SHBG die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat nicht beeinflussen.

Biotransformation:

Cyproteronacetat wird über verschiedene Wege, u.a. Hydroxilierungen und Konjugationen, verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit im humanen Serum ist das 15 β -Hydroxyderivat.

Elimination:

Die Gesamtclearance von Cyproteronacetat aus dem Serum beträgt 3,6 ml/min/kg. Einige Teile der Dosis werden unverändert mit der Galle ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten in einem Verhältnis von 3:7 (Urin: Galle) und mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen eliminiert. Die Serummetaboliten werden mit einer ähnlichen Halbwertszeit von 1,7 Tagen ausgeschieden.

Steady-state-Bedingungen:

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Cyproteronacetat im Serum ist während des Behandlungszyklus mit einer Kumulation von Cyproteronacetat im Serum um einen Faktor von 2-2,5 zu rechnen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Estradiolvalerat**

Das Toxizitätsprofil von Estradiolvalerat ist gut bekannt. Es gibt keine zusätzlichen relevanten präklinischen Daten für den Verschreiber als diejenigen, die schon in anderen Abschnitten dieser Fachinformation enthalten sind.

Cyproteronacetat

- Systemische Toxizität:
Studien zur systemischen Verträglichkeit nach wiederholten Gaben von Cyproteronacetat ergaben keinen Hinweis auf ein spezielles Risiko bei der Anwendung von Climen 28-Tage Dragees am Menschen.
- Genotoxizität und Karzinogenität:
Anerkannte Tests zur ersten Abschätzung einer Genotoxizität erbrachten für Estradiol oder Cyproteronacetat negative Ergebnisse. Allerdings zeigten weitere Tests, dass Cyproteronacetat Addukte mit der DNA (sowie eine Erhöhung der DNA-Reparaturaktivität) in Leberzellen von Ratten und Affen sowie in frisch isolierten menschlichen Leberzellen produzieren kann, wohingegen in Leberzellen von Hunden keine DNA-Addukte gefunden wurden.
Diese Bildung von DNA-Addukten trat bei Expositionen auf, die möglicherweise bei den empfohlenen Dosierungsschemata für Cyproteronacetat zustande kommen können. Eine in-vivo-Folge der Behandlung mit Cyproteronacetat bei weiblichen Ratten war die erhöhte Inzidenz von fokalen, möglicherweise präneoplastischen Leberläsionen, bei denen die zellulären Enzyme verändert waren, sowie eine erhöhte Mutationshäufigkeit bei transgenen Ratten, die ein bakterielles Gen als Ziel für die Mutation trugen.
Die klinische Erfahrung und gut durchgeführte epidemiologische Studien ergaben bisher bei Anwendung in der empfohlenen Dosis keinen Anhalt für eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen. Auch die Untersuchungen auf Tumorigenität von Cyproteronacetat bei Nagern ergaben keinen Hinweis auf ein spezielles tumorigenes Potential im Vergleich zu anderen Sexualsteroiden. Berücksichtigt man die langjährigen klinischen Erfahrungen, lassen die Untersuchungen mit den beiden Komponenten auf kein erhöhtes tumorigenes Risiko nach Anwendung von Climen 28-Tage Dragees schließen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualhormone das Wachstum von bestimmten hormonabhängigen Geweben und Tumoren fördern können.
- Embryotoxizität/Teratogenität:
Untersuchungen zur Embryotoxizität ergaben keine Auswirkungen, die auf einen teratogenen Effekt nach der Behandlung während der Organogenese vor der Entwicklung der äußeren Geschlechtsorgane hinweisen. Die Verabreichung von

Cyproteronacetat während der hormonsensitiven Differenzierungsphase der Geschlechtsorgane führte in höheren Dosen zu Anzeichen einer Feminisierung von männlichen Föten.

Die Beobachtung von männlichen neugeborenen Kindern, die in utero Cyproteronacetat ausgesetzt waren, ergab keine Zeichen einer Verweiblichung. Dennoch ist Climen Dragees in der Schwangerschaft kontraindiziert. Da durch die Gabe von 2 mg Estradiolvalerat keine unphysiologischen Estradiolplasmakonzentrationen produziert werden, ist aus dieser Komponente kein Risiko für den Feten zu erwarten.

Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Daten keine Bedenken gegen die Anwendung von Climen Dragees beim Menschen, wenn diese gemäß den angegebenen Indikationen und in der empfohlenen Dosierung erfolgt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktosemonohydrat
Maisstärke
Polyvidon 25 000
Talkum
Magnesiumstearat
Saccharose
Polyvidon 700 000
Macrogol 6 000
Calciumcarbonat
Montanglycolwachs
Glycerol 85%
Titandioxid (E 171)
Eisenoxidpigment gelb (E 172)
Eisenoxidpigment rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Alle Arzneimittel sind vorschriftsmäßig und für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Climen 28-Tage Dragees (16 weiße, 12 rosa) sind in Blisterstreifen mit transparenter Folie aus Polyvinylchlorid und metallischer Folie aus Aluminium (matte Seite heißsiegelfähig) verpackt.
28 und 3x28 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Herbststraße 6 – 10
1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER
1-22955

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
Datum der Erteilung der Zulassung: 29.3.1999

10. STAND DER INFORMATION
Februar 2017

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rp, apothekenpflichtig.