

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Climen® überzogene Tabletten  
2 mg; 2 mg/1 mg

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Estradiolvalerat, Cyproteronacetat

Eine Blisterpackung Climen enthält 11 weiße und 10 rosafarbene überzogene Tabletten.

Jede weiße überzogene Tablette enthält:  
Estradiolvalerat 2 mg

Jede rosafarbene überzogene Tablette enthält:

Estradiolvalerat 2 mg

und

Cyproteronacetat 1 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 44 mg Lactose und 34 mg Sucrose (siehe Abschnitt 4.4.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen.

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Beginn der Einnahme von Climen

**Keine vorangegangene Behandlung mit Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie**

Vom 5.–25. Zyklustag (1. Tag der Menstruation = 1. Zyklustag) täglich eine Tablette unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen.

Amenorrhoeische Patientinnen oder Patientinnen mit sehr unregelmäßigen Blutungen (vorher Schwangerschaft ausschließen, siehe Abschnitt 4.6) und Patientinnen in der Postmenopause können mit der Einnahme an jedem beliebigen Tag beginnen.

**Wechsel von einem anderen Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie**  
Bei Frauen, die von einer kontinuierlich einzunehmenden, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden. Frauen, die von einer zy-

klischen Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, beginnen mit der Einnahme von Climen am Tag nach der Einnahmepause.

### Dosierung

1 Tablette täglich über 21 Tage unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen. Während der ersten 11 Tage wird täglich je eine weiße Tablette, danach 10 Tage lang jeden Tag eine rosafarbene Tablette eingenommen.

### Art der Anwendung

Die Tabletteneinnahme sollte möglichst jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Nachdem die erste Packung aufgebraucht ist, wird eine Einnahmepause von 7 Tagen eingelegt, in der es zu einer menstruationsähnlichen Entzugsblutung kommt. Vier Wochen nach Einnahmebeginn, d.h. am gleichen Wochentag, wird mit der nächsten Packung Climen begonnen usw.

### Vergessene Tabletteneinnahme

Wurde die Einnahme einer Tablette zur gewohnten Zeit vergessen, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind seit der letzten vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht keine zusätzliche Tablette eingenommen zu werden. Ist die Einnahme mehrerer Tabletten vergessen worden, kann es zu Zwischenblutungen kommen.

### Verhalten bei Ausbleiben der Blutung

Mit zunehmender Dauer der Behandlung kommt es vermehrt zum Ausbleiben der Blutungen im einnahmefreien Intervall. Ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen, muss die Einnahme bis zu deren Ausschluss unterbrochen werden.

### Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

Climen ist nicht für die Verwendung bei Kindern und Jugendlichen indiziert.

#### Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die auf eine Notwendigkeit der Dosisanpassung bei älteren Patienten hindeuten. Frauen im Alter von 65 Jahren oder älter, siehe Abschnitt 4.4.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Climen wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Climen ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Climen wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Verfügbare Daten deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung in dieser Patientengruppe hin.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;

- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Schwangerschaft, Stillzeit;
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren (gut- oder bösartig);
- schwere Hypertriglyceridämie;
- Otosklerose mit Verschlechterung in vorausgegangenen Schwangerschaften.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

### Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

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

Engmaschige medizinische Überwachung (inklusive regelmäßige Messungen der Prolaktin-Spiegel) ist notwendig, wenn die Patientin an einem Prolaktinom leidet.

### Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden

Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Climen auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen;
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen;
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiede (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose;
- Mastopathie und andere gutartige Brust-erkrankungen;
- Multiple Sklerose;
- Dubin-Johnson- oder Rotor-Syndrom (siehe unten);
- Sichelzellenanämie;
- idiopathischer Schwangerschaftsikerus, schwerer Schwangerschaftspruritus oder Herpes gestationis in der Anamnese;
- Chorea minor.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

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

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion;
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks;
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen;
- Schwangerschaft;
- Symptome eines thrombotischen Ereignisses oder ein Verdacht darauf;
- Zunahme epileptischer Anfälle;
- plötzliche Wahrnehmungsstörungen (z. B. Sehstörungen, Hörstörungen).

Das Potential für eine synergistische Erhöhung des Thromboserisikos sollte bei Frauen in Betracht gezogen werden, die eine Kombination von Risikofaktoren oder einen Risikofaktor, der besonders stark ausgeprägt ist, aufweisen. Dieses erhöhte Risiko kann größer sein als das kumulative Risiko der Einzel-Faktoren. Im Falle einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung sollte eine Hormonsubstitutionstherapie nicht verschrieben werden.

#### Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monothe-

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

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

Für sequenziell anzuwendende Arzneimittel zur Hormonersatztherapie mit einem Gestagenzusatz, der nur für 10 Tage vorgesehen ist, ist nicht ausreichend belegt worden, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe des Gestagens vergleichbar gut gewährleistet ist wie bei einem für 12 Tage vorgesehenen Gestagenzusatz.

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

#### Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopreparaten.

#### **Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie**

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative Study (WHI-Studie), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Estrogen-Monotherapie**

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

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

#### Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

#### Venöse Thromboembolie

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

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

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

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

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

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

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

#### Koronare Herzkrankheit

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

#### Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

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

#### Estrogen-Monotherapie

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

#### Schlaganfall

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

#### Lebertumor

In seltenen Fällen sind nach der Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie in Präparaten zur Hormonsatztherapie enthalten sind, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. Vereinzelt haben diese Tumoren zu lebensgefährlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

#### Mögliche Auswirkungen auf männliche Neugeborene

Auch wenn sich Ergebnisse von reproduktionstoxikologischen Tierversuchen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen, muss doch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Einnahme von Climen während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane (etwa ab dem 45. Tag einer Gravidität bzw. etwa 59 Tage nach Beginn der letzten Entzugsblutung) bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen verursachen könnte.

Die Beobachtung von Neugeborenen, die intrauterin gegenüber Cyproteronacetat exponiert waren, hat keine Feminisierungserscheinungen ergeben. Dennoch ist die Gravidität eine Kontraindikation für die Anwendung von Climen.

#### Zur Problematik möglicher teratogener Wirkungen

Es wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der Applikation weiblicher Sexualhormone in der Frühschwangerschaft und dem Auftreten von Missbildungen diskutiert.

Bei den dieser Diskussion zugrundeliegenden epidemiologischen Erhebungen handelt es sich um retrospektive und prospektive Studien, die viele Fragen unbeantwortet lassen. Prinzipiell können aus derartigen Untersuchungen keine Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang gezogen, sondern nur Gruppenunterschiede aufgezeigt werden, die auch anderweitig erklärbar sind.

Obwohl die Vermutung, es könne ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Applikation weiblicher Sexualhormone in der Frühschwangerschaft und dem Auftreten von Missbildungen bestehen, als nicht begründet angesehen werden kann, muss man sich darüber im Klaren sein, dass bei keinem Arzneimittel – also auch nicht bei Sexualhormonen – mit letzter Sicherheit eine teratogene Wirkung auszuschließen ist. Diese restliche Ungewissheit ist der Grund dafür, bei bestimmten Indikationen vor Beginn einer Sexualhormontherapie den Ausschluss einer Schwangerschaft zu fordern.

#### Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe von Climen erhöht sind.

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

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (über Säulentrennung oder durch Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das Kortikoidbindende Globulin (CBG) und das Sexualhormon-bindende Globulin (*sex-hormone-binding globulin/SHBG*), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt.

Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

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

Uterusleiomyome (Myome) können unter dem Einfluss von Estrogenen an Größe zunehmen. Wenn dies beobachtet wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Sollte eine Endometriose unter der Behandlung erneut auftreten, wird eine Unterbrechung der Therapie empfohlen.

Es ist bekannt, dass Estrogene die Bildung von Gallensteinen fördern. Manche Frauen besitzen eine Veranlagung für die Entwicklung von Gallenblasenerkrankungen während der Estrogen-Therapie.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Hormonsubstitutionstherapie nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Climen ist nicht zur Schwangerschaftsverhütung bestimmt. Zur Kontrazeption sind gegebenenfalls nichthormonale Methoden (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) anzuwenden.

Climen schützt nicht vor HIV.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Lactase-Mangel oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Climen nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva muss beendet werden, wenn eine Behandlung mit Climen begonnen wird.

##### Arzneimittelwechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450 Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) sowie vermutlich auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbammat und Griseofulvin. Eine maximale Enzyminduktion wird gewöhnlich erst nach 2–3 Wochen beobachtet, hält nach Beenden der Arzneimitteltherapie aber mindestens 4 Wochen an.

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften.



ten, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

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

In seltenen Fällen wurden bei gleichzeitigem Einsatz bestimmter Antibiotika (z. B. Penizilline und Tetracykline) erniedrigte Estradiolspiegel beobachtet.

Andere Substanzen wie z. B. Paracetamol, die in starkem Maße während der Darmpassage konjugiert werden, können in Konkurrenz zur Konjugation der Estrogene treten und damit eine erhöhte Verfügbarkeit von Estradiol bewirken.

Der Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin kann sich durch Beeinflussung der Glukosetoleranz ändern.

#### Wechselwirkung mit Alkohol

Durch Alkoholkonsum während der Einnahme von Climen kann es zu erhöhten Estradiolspiegeln kommen.

#### Labortests

Die Anwendung von Sexualhormonen kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B.

des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Climen ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Vor Beginn der Anwendung von Climen ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Wenn es während der Behandlung mit Climen zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Für die Verwendung von Cyproteronacetat bei schwangeren Patienten liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor, die bisher nicht auf unerwünschte Wirkungen hinweisen. Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane (etwa ab Tag 45 der Schwangerschaft) könnte nach hohen Dosierungen bei männlichen Feten eine Feminisierung verursachen. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

##### Stillzeit

Climen ist in der Stillzeit nicht indiziert. Geringe Mengen von Sexualhormonen können in die Muttermilch übergehen.

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

Climen hat keinen oder einen zu vernachlässigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, für die eine Verbindung mit Climen weder bestätigt noch widerlegt ist, wurden bei Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie berichtet (Daten nach Marktzulassung).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1

Der MedDRA-Begriff (Version 8.0), der sich am besten eignet, um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, ist aufgeführt. Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten jedoch auch berücksichtigt werden.

##### Brustkrebs

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

Tabelle 1

Organsystem-Klasse	Häufige UAW, $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Gelegentliche UAW, $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Seltene UAW, $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeitsreaktionen	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Veränderungen des Körpergewichts		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Depressive Stimmungslage	Angstzustände, Veränderungen der Libido
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Schwindel	Migräne
<b>Augenerkrankungen</b>		Sehstörungen	Unverträglichkeit von Kontaktlinsen
<b>Herzerkrankungen</b>		Palpitationen	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Abdominale Schmerzen, Übelkeit	Dyspepsie	Blähungen, Erbrechen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Exanthem, Pruritus	Erythema nodosum, Urticaria	Hirsutismus, Akne
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Veränderungen der Menstruationsblutungsmuster, verstärkte oder abgeschwächte Entzugsblutungen, Zwischenblutungen in Form von Schmierblutungen oder auch von Durchbruchblutungen (diese Blutungsunregelmäßigkeiten verschwinden in der Regel bei andauernder Therapie).	Brustschmerzen, Brustspannungen	Dysmenorrhoe, Veränderungen der Vaginalsekretion, ähnliche Beschwerden wie bei einem Prämenstruellen Syndrom, Brustvergrößerungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Ödeme	Müdigkeit

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:

Siehe Tabellen 2 und 3

Endometriumkarzinom:

### Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

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

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

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

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung von Estrogen-Monarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

Venöse Thromboembolien

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

Siehe Tabelle 4

Koronare Herzkrankheit

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

Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen isch-

**Tabelle 2 Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko <sup>#</sup>	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
<b>Estrogen-Monotherapie</b>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
<b>Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie</b>			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

\* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

<sup>#</sup> Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

**Tabelle 3 WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
<b>Estrogen-Monotherapie (CEE)</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
<b>Estrogen &amp; Gestagen (CEE + MPA)<sup>#</sup></b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+ 4 (0–9)

CEE: konjugierte equine Estrogene; MPA: Medroxyprogesteronacetat

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

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

**Tabelle 4 WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
<b>Orale Estrogen-Monotherapie*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
<b>Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie bei Frauen ohne Uterus

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 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.

ämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

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

Siehe Tabelle 5

Verhalten bei Zwischenblutungen

Bei Frauen unter der Substitutionsbehandlung sind wiederholt auftretende Zwischenblutungen diagnostisch abzuklären (s. Endometriumhyperplasie Abschnitt 4.4). Bei Zwischenblutungen ist die Einnahme fortzusetzen, um stärkere Entzugsblutungen zu vermeiden. Durch zusätzliche Gabe eines

Estrogens über 4 bis 5 Tage kann versucht werden, die Zwischenblutungen zu beenden. Eine eingehende gynäkologische Untersuchung, eventuell mit Abrasio, ist jedoch angezeigt, wenn Zwischenblutungen trotz dieser Zusatztherapie nicht zum Stehen kommen oder mehrere Zyklen nacheinander in unregelmäßigen Abständen oder erstmalig nach längerer Anwendung von Climen auftreten. In diesen Fällen ist es wenig wahrscheinlich, dass die Blutungen auf das Präparat zurückzuführen sind. Meist werden sie durch organische Ursachen hervorgerufen (z. B. submuköse Myome, Polypen) (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Lebertumor

In seltenen Fällen sind nach der Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie auch Climen enthält, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen intraabdominalen Blutungen geführt haben. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Kohlenhydratstoffwechsel

Dieses Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparat kann abhängig von Art und Menge seiner Wirkstoffe vor allem bei oraler Glukosebelastung zu einer überhöhten Glukose- und Plasmainsulinreaktion führen (verminderte Glukosetoleranz). Da der Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel nicht voraussehbar ist, sollten Frauen mit Diabetes mellitus sorgfältig überwacht werden. Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann sich sowohl erhöhen als auch verringern (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Einfluss auf klinisch-chemische Normalwerte  
Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann sich erhöhen, ohne dass eine Krankheit vorliegt. Dies beruht auf Verschiebungen der einzelnen Plasmaproteinfraktionen. Auch ein Ansteigen der Serumkupfer- und Serumeisenwerte sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde beschrieben.

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, vaskuläre Purpura, Ekzeme, Haarverlust;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4);
- Appetitzunahme.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Studien zur akuten Toxizität ließen kein Risiko für akute Nebenwirkungen im Falle einer versehentlichen Einnahme eines Vielfachen der therapeutischen Tagesdosis erkennen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antandrogene und Estrogene,  
ATC-Code: G03HB01

Climen enthält das Estrogen Estradiolvalerat, ein Prodrug von 17 $\beta$ -Estradiol. Der Wirkstoff, synthetisches 17 $\beta$ -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

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

Das in der 2. Behandlungsphase zugesetzte Cyproteronacetat ist ein synthetisches Hydroxyprogesteron-Derivat mit gestagenen, antigonadotropen und antiandrogenen Eigenschaften.

Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

#### Osteoporoseprävention

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher.

Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyproteronacetat und Estradiolvalerat werden nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Bei der Resorption und während der ersten Leberpassage bildet sich aus Estradiolvalerat das natürliche Estradiol. Beide Wirkstoffe erreichen nach 1–3 Stunden ihre maximalen Plasmaspiegel. Die Estrogenwerte

sind für etwa 24 Stunden deutlich erhöht. Die Konzentration von Cyproteronacetat nimmt biphasisch mit Halbwertszeiten von 3–4 Stunden und 2–4 Tagen ab. Bei täglich wiederholter Gabe ist für Estradiol mit keinem Anstieg und für Cyproteronacetat mit einem 2- bis 4fachen Anstieg der minimalen Plasmaspiegel zu rechnen.

Die beiden Wirkstoffe werden im Wesentlichen metabolisiert ausgeschieden: Cyproteronacetat zu 30 % über die Nieren und zu 70 % über die Leber mit einer Halbwertszeit von 2 Tagen, Estradiol zu 90 % mit dem Urin und zu 10 % mit dem Stuhl, wobei die Halbwertszeit 1 Tag beträgt.

#### Bioverfügbarkeit

Nach oraler Gabe ist Cyproteronacetat vollständig bioverfügbar. Estradiol ist nach vollständiger Spaltung von Estradiolvalerat zu etwa 3 % bioverfügbar.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen und Gestagenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Frauen sind vor allem in der Schwangerschaft hohen Estrogen- und Gestagenkonzentrationen ausgesetzt, ohne dass sie unter toxischen Erscheinungen leiden.

#### Akute und chronische Toxizität

Die akute Toxizität von Estradiolvalerat und Cyproteronacetat nach oraler Aufnahme ist gering.

Das Toxizitätsprofil von Estradiolvalerat ist gut bekannt. Es gibt keine präklinischen Daten von Relevanz für den Arzt, die über die bereits in anderen Abschnitten enthaltenen Sicherheitsinformationen hinausgehen.

Aus Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Estradiolvalerat und anderen Estrogenen ist eine Reihe von Befunden bekannt – u. a. erhöhte Mortalität, hämatologische Störungen, Gewichtsabnahme der Gonaden, Hypophysentumoren –, die nach bisherigen Erfahrungen nicht prädiktiv für die klinische Therapie sind.

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe hoher Cyproteronacetat-Dosen an Ratten, Hunden und Affen wurden ähnliche Effekte wie nach anderen Gestagenen beschrieben, vor allem atrophische Veränderungen der Gonaden und Veränderungen der hormonellen Regulation. Bei Ratten und Hunden wurden hämatologische Veränderungen sowie Erhöhungen der Leberenzyme beobachtet. Bei Affen wurden Leberzellhypertrophien und Prolaktinerhöhungen festgestellt.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten für Cyproteronacetat keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Mit der Kombination von Ethinylestradiol und Cyproteronacetat ergaben sich keine qualitativ neuen Effekte, mit der Kombination von Estradiolvalerat und Cyproteronacetat wurden keine Studien zur Toxizität

nach wiederholter Verabreichung durchgeführt.

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Nachweis einer sensibilisierenden Wirkung von Estradiolvalerat und Cyproteronacetat wurden nicht durchgeführt. Die langjährige klinische Erfahrung zeigte nur ganz vereinzelt Verdachtsfälle allergischer Reaktionen, eine sensibilisierende Wirkung ließ sich nicht eindeutig nachweisen.

#### Reproduktionstoxizität

Bei subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung hat Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt. Bei Ratten sind embryotoxische Wirkungen (Wachstumsretardierung) beobachtet worden. Über Missbildungen des Urogenitaltraktes nach Gabe von Estradiol an Ratten am Tag 19 p.c. wurde ebenfalls berichtet. Nach subkutaner Gabe von Estradiol post partum entwickelten sich bei Mäusen später vaginale bzw. uterine Tumoren.

Cyproteronacetat bewirkte bei Ratten, Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen Anomalien der männlichen Gonaden nach pränataler Exposition (Feminisierung). Bei Mäusen traten nach einmaligen Cyproteronacetat-Dosen vor und während der Organogenese embryotoxische, embryonale bzw. teratogene Wirkungen auf. Es wurden Fehlbildungen an Nieren, Lungen und Gaumendach berichtet.

Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane führte in hohen Dosierungen zu Anzeichen einer Feminisierung bei männlichen Feten. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit der Kombination beider Wirkstoffe liegen nicht vor.

#### Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Die Mehrzahl der Untersuchungen zur Mutagenität von Estradiol verlief negativ. Aus einigen Tests gibt es bei Verwendung hoher Konzentrationen Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen (Aneuploide und strukturelle Veränderungen). In In-vitro-Tests zum Nachweis krebserregender Wirkungen induzierte Estradiol Zelltransformationen. Es ist unklar, inwieweit diese Wirkungen zu der im Tierversuch beobachteten Tumorigenität beitragen.

Die Prüfung von Cyproteronacetat in einer anerkannten Standard-Testbatterie ergab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In weiteren Untersuchungen führte Cyproteronacetat jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten, Affen und Menschen. Diese DNA-Adduktbildung wurde unter Expositionsbedingungen beobachtet, die bei empfohlener therapeutischer Dosierung auftreten könnten. Eine Folge der In-vivo-Behandlung war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberzellherde mit veränderter Enzymexpression in weiblichen Ratten und eine erhöhte Mutationshäufigkeit bei transgenen Ratten, die ein Bakteriengen als Zielbereich für Mutationen trugen.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit ungewiss. Die bisherige klinische Erfahrung und sorgfältig durchgeführte epi-

demologische Studien weisen nicht auf eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen hin.

Untersuchungen zur Tumorigenität an Nagern ergaben für Cyproteronacetat keine im Vergleich zu anderen Steroidhormonen prinzipiell abweichenden Befunde. Dennoch muss daran gedacht werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

In 2-Jahres-Studien mit oraler Gabe von Estradiolvalerat wurden bei Ratten vermehrt Hypophysenadenome sowie benigne und maligne Mammatumoren beobachtet.

Allgemein vermehren Estradiol und seine Ester die Häufigkeit von Hypophysen- und Mammatumoren bei Ratten und Mäusen, von Nierentumoren bei Hamstern sowie urogenitalen, testikulären und lymphoiden Tumoren bei Mäusen. Mit Estradiolestern wurde tierexperimentell ebenfalls eine promovierende Wirkung auf chemisch induzierte Lebertumoren gefunden.

Estrogen-Gestagen-Kombinationen haben beim Menschen offenbar einen unterschiedlichen Einfluss auf die Tumorentwicklung, wobei die meisten Erfahrungen orale Kontrazeptiva betreffen. Während nach heutiger Kenntnis die Inzidenz von Ovarialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und benignen Mammatumoren bei Benutzerinnen oraler Kontrazeptiva abnimmt, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von insgesamt seltenen benignen und malignen Lebertumoren sowie ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Zervixkarzinome und -dysplasien. Daneben kann, insbesondere bei Frauen, die bereits früh und langdauernd orale Kontrazeptiva einnehmen, die Wahrscheinlichkeit erhöht sein, noch vor der Menopause an Brustkrebs zu erkranken. Die klinische Relevanz der präklinischen Befunde ist gegenwärtig unklar. Aus klinischen Erfahrungen ist für Kombinationen aus Ethinylestradiol und Cyproteronacetat kein erhöhtes Auftreten von Lebertumoren im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva ableitbar.

Mit der Kombination von Estradiolvalerat und Cyproteronacetat sind keine Untersuchungen zum tumorigenen Potential bekannt. Die Kombination von Estradiolvalerat und Cyproteronacetat ist im Wesentlichen darin begründet, das bei alleiniger Estrogensubstitution vermehrte Vorkommen von Endometriumkarzinomen zu verhindern. Die längerdauernde Einnahme von Estrogenen kann mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden sein.

Insgesamt spricht aus den vorliegenden Daten nichts gegen den Einsatz von Climen beim Menschen, wenn die Anwendung gemäß den Richtlinien für die angegebenen Indikationen und in der empfohlenen Dosierung erfolgt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K 25, Povidon K 90, Talkum, Magnesiumstearat, Sucrose, Macrogol 6000, Calciumcarbonat (E 170), Titandioxid (E 171), Ei-

sen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172), Glycerol 85 % (E 422) und Montanglycolwachs.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Polyvinylchlorid/Aluminium) mit 11 weißen und 10 rosafarbenen überzogenen Tabletten.  
Kalenderpackung mit  
21 überzogenen Tabletten  
3  $\times$  21 überzogenen Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Otto-Schott-Straße 15  
D-07745 Jena  
Telefon: (03641) 648888  
Telefax: (03641) 648889  
E-Mail-Adresse:  
frauengesundheit@jenapharm.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

24211.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
13. Dezember 1995  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
12. Juni 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt