

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM®  
Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Chlormadinonacetat

Eine Tablette enthält:

Chlormadinonacetat 2,0 mg

Sonstiger Bestandteil:

Lactose-Monohydrat 81 mg entsprechend  
77 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hellgelb mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Therapie

- Zusatz zur Substitutionstherapie mit Estrogenen, z. B. in der Postmenopause, bei Gonadendysgenese
- sekundäre Amenorrhoe nach positivem Gestagentest
- dysfunktionelle Blutungen insbesondere nach der Menarche oder im Klimakterium, in anovulatorischen Zyklen, bei Follikelpersistenz
- unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und Dysmenorrhoe
- Mastodynie

#### Diagnostik

- Gestagentest

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Therapie

Zusatz zu einer Substitutionstherapie mit Estrogenen

- Allgemein (z. B. in der Postmenopause)  
1 Tablette Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 2 mg Chlormadinonacetat) täglich über 12 bis 14 aufeinanderfolgende Tage pro Monat oder kontinuierlich ½ bis 1 Tablette (entsprechend 1 bis 2 mg Chlormadinonacetat) pro Tag zusätzlich zu einem Estrogen (z. B. Estradiolvalerat).
- Gonadendysgenese  
über 22 Tage ein Estrogen (z. B. 1 bis 2 mg Estradiolvalerat), zusätzlich 1 Tablette Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 2 mg Chlormadinonacetat) täglich vom 11. bis 22. Zyklustag, anschließend 7 Tage Pause

Sekundäre Amenorrhoe nach positivem Gestagentest

1 Tablette Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 2 mg Chlormadinonacetat) täglich vom 14. bis 25. Zyklustag

Dysfunktionelle Blutungen

- kürzer als 3 Wochen bestehende Dauerblutung:  
3 Tabletten Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 6 mg Chlormadinonacetat) pro Tag über 10 Tage
- länger als 3 Wochen bestehende Dauerblutung:  
0,05 mg Ethinylestradiol oder 2 mg Estradiolvalerat über 21 Tage, zusätzlich in den letzten 12 Tagen 1 bis 2 Tabletten Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 2 bis 4 mg Chlormadinonacetat) pro Tag
- Vorbeugung eines Wiederauftretens von dysfunktionellen Blutungen:  
1 bis 2 Tabletten Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 2 bis 4 mg Chlormadinonacetat) pro Tag vom 15. bis 25. Zyklustag über 3 bis 6 Zyklen

Unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden

1 bis 2 Tabletten Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 2 bis 4 mg Chlormadinonacetat) vom 16. bis 25. Zyklustag

- Dysmenorrhoe

1 Tablette Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 2 mg Chlormadinonacetat) über 10 bis 14 Tage bis zum 25. Zyklustag

Mastodynie

2 Tabletten Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 4 mg Chlormadinonacetat) pro Tag vom 16. bis 25. Zyklustag

#### Diagnostik

Gestagentest

2 Tabletten Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® (entsprechend 4 mg Chlormadinonacetat) pro Tag über 10 Tage.

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Anwendungsgebieten und dem Krankheitsverlauf.

### 4.3 Gegenanzeigen

Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® darf nicht angewendet werden bei:

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben

- Vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren
- Porphyrie
- Cholestase (intrahepatische auch in der Anamnese)
- Bestehenden oder früheren Gestagen-abhängigen Tumoren bzw. einem entsprechenden Verdacht (z. B. Meningeom)
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Bei der Anwendung als Zusatz zur Substitutionstherapie mit Estrogenen sind zusätzlich zu den hier aufgeführten Gegenanzeigen die Gegenanzeigen des estrogenhaltigen Arzneimittels zu beachten.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Therapie mit Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® ist nicht empfängnisverhütend und schützt nicht vor HIV oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Falls erforderlich, sind nicht hormonale Methoden der Konzeptionsverhütung anzuwenden.

Vor Beginn der Einnahme von Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® sollten eine allgemeinärztliche und eine gynäkologische Untersuchung vorgenommen und in Abständen von nicht mehr als einem Jahr wiederholt werden.

Bei Oberbauchbeschwerden ist sicherzustellen, dass keine Lebererkrankung vorliegt.

Bei migräneartigen Kopfschmerzen, die während der Einnahme erstmalig oder gehäuft auftreten, sowie akuten Sehstörungen muss die Behandlung sofort beendet werden.

Eine besonders strenge Indikationsstellung und sorgfältige Überwachung durch den behandelnden Arzt ist bei Schwangerschaftsikerus oder -pruritus sowie Herpes gestationis in der Anamnese erforderlich.

#### Venöse Thromboembolie

Gegenwärtig sind keine umfassenden epidemiologischen Studien zum Zusammenhang zwischen Chlormadinonacetat und venösen Thromboembolien (VTE) verfügbar. Chlormadinonacetat ist ein Gestagen-Monopräparat. Für Gestagen-Monopräparate – jedoch nicht für Chlormadinonacetat – existieren einzelne Studien, die eine leichte, aber statistisch nicht signifikante Erhöhung des thromboembolischen Risikos zeigen. Eine kleinere Studie an einer Risikopopulation zeigte für Chlormadinonacetat jedoch kein erhöhtes VTE Risiko.

#### Sonstige Bestandteile

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® nicht einnehmen.

**Bei der Anwendung von Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® in Kombination mit Estrogenen (als Zusatz zur Substitutionstherapie mit Estrogenen) sind zusätzlich folgende Warnhinweise zu beachten:**

Eine Hormonsubstitutionstherapie (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 für mögliche Nebenwirkungen 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 ihrer 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.

#### 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 einem Estrogen + Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose.

#### 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
- Anzeichen für ein Blutgerinnsel.

#### Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumskarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2fachen bis zu einer 12fachen 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.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. 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).

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 Gewebsdichte in der Brust, was sich in der Mammographie nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

#### Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Mononarzneimitteln 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, v. a. 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 Immobilität, 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.

**Schlaganfall**

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5fach 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 alterabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

**Sonstige Erkrankungszustände**

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.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Der Metabolismus von Chlormadinonacetat kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Wirkstoffen gehören Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Benzodiazepine), Phenylbutazon und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz, Griseofulvin). Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus des Gestagens induzieren.

Der Bedarf an Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln (Antidiabetika) kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® während der Schwangerschaft,

da eine schwangerschaftserhaltende Wirkung von Chlormadinonacetat beim Menschen nicht nachgewiesen werden konnte. Zwar gibt es keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Chlormadinonacetat, doch ist vor Einnahme chlormadinonacetathaltiger Präparate eine Schwangerschaft auszuschließen.

Bei Eintritt einer Schwangerschaft soll die Einnahme sofort abgebrochen werden.

**Stillzeit**

Während der Stillzeit sollte Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® nicht eingenommen werden. Die Einnahme niedriger Dosen von Chlormadinonacetat während der Stillzeit hat zwar keinen wesentlichen Einfluss auf das Laktationsverhalten, die Stilldauer und die Menge der Milch, doch kommt es zu einer Veränderung ihrer Zusammensetzung, insbesondere zu einer Abnahme des Proteingehalts.

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

Nicht zutreffend.

**4.8 Nebenwirkungen**

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)

Häufigste Nebenwirkung einer Behandlung mit Chlormadinonacetat sind Zwischenblutungen.

Sehr häufig kommt es zu Kopfschmerzen und abdominalen Beschwerden, gelegentlich zu Libidoverlust, gelegentlich zu einem leichten Blutdruckanstieg, zu Nervosität, Schwindel, Übelkeit, depressiven Verstimmungen, prämenstruellen Spannungen, Mastodynie, Dysmenorrhoeen, Amenorrhoeen, Rückenschmerzen, Gewichtszunahme, Asthenie, Varikose und Anorexie.

Sehr selten wurde über allergische Hautreaktionen berichtet.

**Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus Studien im Rahmen einer kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogen + Gestagen abgeleitet. Sie sind daher besonders bei der Anwendung von Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® als Zusatz zur Substitutionstherapie mit Estrogenen zu beachten.**

**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. 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 Tabelle 1 und Tabelle 2

**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)).

Tabelle 1

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*	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

\* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

\* Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

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

# Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM®



Tabelle 2

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)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA)*			
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.

\* 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 Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

## 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 1,3–3fache 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 3

## 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 1,5fach erhöhten Risiko für einen ischämischen 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 4

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

- Erkrankungen 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)

## 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: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sind keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

## Kinder und Jugendliche

Wenn Kinder aus Versehen Chlormadinonacetat-tabletten einnehmen, ist im Allgemei-

nen nicht mit schweren Intoxikationen zu rechnen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Gestagen

ATC-Code: G03 DB 06

Chlormadinonacetat ist ein Progesteronderivat und hat bei oraler Gabe eine starke gestagene Wirkung.

Es besitzt eine ausgeprägte antiestrogene Wirkung und hemmt das Wachstum des Uterus sowie die Proliferation des Endometriums. Gleichzeitig bewirkt es die sekretorische Transformation des unter Estrogeneinfluss proliferierten Endometriums, wobei es 2 bis 5 Tage nach Absetzen der Behandlung zu einer Entzugsblutung kommt. Durch eine zyklische Behandlung mit täglich 2 mg Chlormadinonacetat über 12 bis 14 Tage lässt sich eine Hyperplasie des Endometriums verhindern.

Chlormadinonacetat reduziert die Tubenmotilität, verringert die Menge des Zervixschleims und erhöht dessen Viskosität, so dass die Spermienasension verhindert und der Eitransport gestört werden. In niedriger Dosierung hemmt es bei einem Teil der Frauen die Ovulation und verursacht eine Corpus-luteum-Insuffizienz, in höherer Dosis reduziert es die Gonadotropinsekretion. Die Ovulationshemmdosis liegt zwischen 1,5 und 2 mg täglich. Mit einer Tagesdosis von 4 mg erhöht Chlormadinonacetat die Basaltemperatur um etwa 0,5 °C.

Chlormadinonacetat hat eine antiandrogene Partialwirkung und zeigt in sehr hohen Dosierungen eine leichte glucocorticoide Wirkung.

Das Fehlen einer androgenen Partialwirkung ist besonders bei der Langzeitanwendung von Vorteil. Die antiandrogene

Tabelle 3

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 bei 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren (95% KI)
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 4

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall\* 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 bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95% KI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Partialwirkung, die sich in der Verhinderung der Bindung der Androgene an die Rezeptoren der Erfolgsorgane (Haarfollikel, Talgdrüsen) äußert, ist von Bedeutung für die Therapie androgenabhängiger Erkrankungen.

Chlormadinonacetat hat keinen oder nur einen geringen Einfluss auf den hepatischen Metabolismus, den Fettstoffwechsel, den Blutdruck und die Hämostase, verschlechtert aber dosisabhängig die Insulinsensibilität. Eine schwangerschaftserhaltende Wirkung konnte, wie für andere synthetische Gestagene, auch für Chlormadinonacetat nicht nachgewiesen werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Einnahme wird Chlormadinonacetat rasch absorbiert. Da es keiner *First-pass*-Metabolisierung unterworfen ist, liegt die Bioverfügbarkeit bei nahezu 100 %. Innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme von 0,5 mg Chlormadinonacetat findet man im Serum ein Konzentrationsmaximum von 0,45 ng/ml. Die Halbwertszeiten im Plasma betragen 2,4 h (Verteilungsphase) bzw. 80 h (Eliminationsphase).

### Verteilung

Es wird im Fettgewebe und in verschiedenen Zielorganen gespeichert, so dass es relativ langsam ausgeschieden wird. Chlormadinonacetat hat keine Bindungsaffinität zum sexualhormonbindenden Globulin (SHBG) und zum corticosteroidbindenden Globulin (CBG) und ist im Serum größtenteils an Albumin gebunden.

### Metabolisierung

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch Reduktions-, Hydroxylierungs- und Deacetylierungsreaktionen. Die Metaboliten werden überwiegend als Glucuronsäurekonjugate über die Galle und im Urin ausgeschieden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chlormadinonacetat zeigte in Kaninchen, Ratte und Maus embryonale Effekte. Darüber hinaus wurde bei Kaninchen Teratogenität in embryotoxischen Dosen beobachtet und bei einem Mäusestamm bereits bei der niedrigsten getesteten Dosis (1 mg/kg/Tag). Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung am Menschen ist unklar. Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Gelatine, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Eisenoxidhydrat (E 172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die in der Faltschachtel befindliche Blisterpackung besteht aus einer PVC-Folie und Aluminiumfolie.

Packung mit 12 Tabletten

Packung mit 36 Tabletten

Packung mit 60 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG

Otto-Schott-Straße 15

07745 Jena

Telefon: 03641 648888

Telefax: 03641 648889

E-Mail: frauengesundheit@jenapharm.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

41293.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung

15. April 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

01. Juli 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin