

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM®
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2,0 mg Chlormadinonacetat

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 Dosen 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 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)
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese
- 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 nichthormonale 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

Bei Patientinnen unter oraler Monotherapie mit Chlormadinonacetat wurden Fälle von thromboembolischen Ereignissen berichtet. Die Verschreibung dieses Arzneimittels ist bei Patientinnen mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese oder beim Vorliegen von Risikofaktoren sorgfältig abzuwägen.

Angst und Depression

Angst und Depression sind bekannte Nebenwirkungen von Progestinen und es wurden auch Fälle unter oraler Monotherapie mit Chlormadinonacetat berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patientinnen sollten angewiesen werden, bei Auftreten oder Verschlimmerung von Symptomen von Depression, Angst oder affektiven Störungen, Ihren Arzt zu kontaktieren.

Meningeome

In Verbindung mit der Anwendung von Chlormadinonacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaß-

nahme jede Behandlung mit Chlormadinonacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

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 erythematodes (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

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

Im Rahmen der randomisierten placebo-kontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

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. 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, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung 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 Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (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 vom Alter abhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Hepatitis C

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z.B. kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK), anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estro-

gene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungszustände

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

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

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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 (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) 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 geschlechtshormonbindende Globulin (sexhormone-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-I-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.

Information über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

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 Antikonvul-

siva (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.

Einfluss einer HRT mit Estrogen auf andere Arzneimittel

Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von estrogenhaltigen hormonalen Kontrazeptiva und Lamotrigin die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung erheblich verringert. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen einnehmen, zu einer Verringerung der Anfallskontrolle führen kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z.B. kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK), anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

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

Häufigste Nebenwirkung einer Behandlung mit Chlormadinonacetat sind Zwischenblutungen.

Siehe Tabelle 1

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 2-fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten. Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4). Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt.

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Siehe Tabellen 2, 3 und 4 auf Seite 5

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

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

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 Ergebnis-

Tabelle 1

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 – < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 – < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gewichtszunahme, Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Libidoverlust, depressive Verstimmungen			Depression, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Nervosität, Schwindel			
Gefäßerkrankungen			leichter Blutdruckanstieg, Varikose			thromboembolische Ereignisse
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Beschwerden		Übelkeit			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					allergische Hautreaktionen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			prämenstruelle Spannungen, Mastodynie, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Asthenie			

se der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Siehe Tabelle 5

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 1,5fachen 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 6 auf Seite 6

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: <http://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 Allgemeinen 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

Tabelle 2

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (50–54 Jahre) *	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf die Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre) *	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4

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.

Tabelle 5

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 6

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.

rische Transformation des unter Estrogen-einfluss 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 Spermienaszension 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 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. Chlor-

madinonacetat 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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Straße 15
07745 Jena

Tel.: 03641 – 87 97 444

Fax: 03641 – 87 97 49 444

E-Mail: frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

