

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clionara® 2 mg/1 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2 mg Estradiol (als Estradiol-Hemihydrat) und 1 mg Nor-ethisteronacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 60,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Graue, runde, beidseitig gewölbte Tabletten, einseitig geprägt mit ‚P2‘

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 1 Jahr zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zur Anwendung bei Frauen über 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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).

Das Arzneimittel ist für eine kontinuierliche, kombinierte Hormonersatztherapie bestimmt. Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Das Estrogen und das Gestagen werden täglich ohne Unterbrechung eingenommen.

Patientinnen, bei denen bisher keine Hormonersatztherapie durchgeführt wurde, können zu jedem beliebigen Zeitpunkt mit der Behandlung beginnen. Patientinnen, die von einem anderen zyklisch oder kontinuierlich sequentiell einzunehmenden Präparat zu Clionara wechseln, sollen den mit diesem Arzneimittel begonnenen Behandlungszyklus beenden. Die Einnahme von Clionara soll dann direkt im Anschluss ohne Einnahmepause beginnen. Patientinnen, die bisher ein anderes kontinuierlich einzunehmendes Kombinationspräparat angewendet haben, können bei Vorliegen einer Amenorrhoe zu jedem beliebigen Zeitpunkt das Präparat wechseln. Anderenfalls wird am ersten Tag der Blutung die Behandlung mit Clionara begonnen.

#### Vergessene Tabletteneinnahme

Wurde eine Tabletteneinnahme vergessen, ist die Einnahme innerhalb der auf die übli-

che Einnahmezeit folgenden nächsten 12 Stunden nachzuholen. Anderenfalls soll die Einnahme unter Auslassen der vergessenen Tablette zur gewohnten Tageszeit am nächsten Tag fortgesetzt werden. Wenn die Einnahme einer Tablette ausgelassen wurde, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Durchbruch- und Schmierblutungen erhöht.

#### Ältere Patientinnen

Es gibt keine speziellen Dosisevorschriften für ältere Patientinnen.

#### Kinder und Jugendliche

Das Arzneimittel ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft
- Stillzeit
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor (v. a. Endometriumkarzinom) bzw. ein entsprechender Verdacht;
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. 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 Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 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 HRT ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen

Anamnesen sowie an den Abschnitten 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen müssen 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.

#### 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 Clionara auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- systemischer Lupus erythematoses (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

#### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch sind:

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.

#### 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 Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-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 Be-

handlung 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- oder 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 bösartige Entartung 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.

### Ovarialkarzinomrisiko

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-Mono-Arzneimittel 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 1,3–3-fach 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 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 sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beines, 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 ei-

nem 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).

### Hypothyreose

Bei Patientinnen, bei denen eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erforderlich ist, muss die Schilddrüsenfunktion unter einer HRT regelmäßig überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Schilddrüsenhormonspiegel in einem akzeptablen Bereich bleiben.

### Angioödem

Estrogene können vor allem bei Frauen mit hereditärem Angioödem Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken.

### 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 Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulin (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 (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<sub>1</sub>-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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Clionara nicht einnehmen.

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

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige An-

wendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P<sub>450</sub>-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können den

Tabelle 1

Organsystem-Klasse (MedDRA SOC Ebene)	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)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfindlichkeit		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Depression*, Nervosität*, emotionale Labilität, Libidostörungen				
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen*	Benommenheit, Schlafstörungen*	Migräne, Schwindel	Paraesthesie		
<b>Gefäßerkrankungen</b>			Bluthochdruck, Krampfadern	venöse Thromboembolie***, Thrombophlebitis		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Übelkeit, Blähungen*, Diarrhoe*, Dyspepsie*, Bauchschmerzen	Erbrechen			
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Gallenblasenerkrankungen, Gallensteine		cholestatischer Ikterus	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Akne*, Hautausschlag, Pruritus*, trockene Haut	Farbveränderung der Haut		Hirsutismus	Alopezie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Rückenschmerzen*, Gliederschmerzen*	Muskelkrämpfe	Myasthenie		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Brustschmerz*, Spannungsgefühl in den Brüsten, Dysmenorrhoe*, Menstruationsstörungen*	Brustvergrößerung*, Menorrhagie*, Scheidenausfluss*, unregelmäßige vaginale Blutungen, Unterleibskrämpfe, Scheideninfektionen, Endometriumhyperplasie	Brustkrebs	Uterines Leiomyom, Eileiterzysten, Zervixpolypen		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Schmerzen, Asthenie, periphere Ödeme*, Gewichtszunahme*				
<b>Untersuchungen</b>			Anstieg der Transaminasen			

(\*) Nebenwirkungen durch Estrogene und Gestagene treten relativ gesehen weniger häufig auf, wenn sie in der niedrigsten Dosierung angewendet werden.

(\*\*) Berichtet im Rahmen der Marktüberwachung.

(\*\*\*) Venöse Thromboembolie, d.h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie, tritt bei Anwenderinnen einer HRT häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen. Weiterführende Informationen in den Abschnitten 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

**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)
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  
<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)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) <sup>#</sup>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

\* 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.

Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

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

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

Einige Labortests können durch Estrogene beeinflusst werden, z.B. Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Clionara ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Clionara zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Klinische Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteronacetat auf den Fetus hin. Nach höheren Dosen als üblicherweise in oralen Kontrazeptiva oder in HRT-Präparaten verwendet, wurde eine Vermännlichung weiblicher Feten beobachtet.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

##### Stillzeit

Clionara ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen betreffen Spannungsgefühl und Schmerzen in den Brüsten, Dysmenorrhoe, unregelmäßige Blutungen und Kopfschmerzen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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).

##### 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 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:

##### 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)).

##### Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Mono-Arzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem

**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
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

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% CI 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 2000 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 1,3–3-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:

#### 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 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 5

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

- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4);
- trockene Augen;
- Veränderung der Tränenflüssigkeit.

#### 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,

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95% KI)	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

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

Tabelle 6

	Nicht konjugiertes Estradiol im Serum Mittelwert (SD)	Nicht konjugiertes Estron im Serum Mittelwert (SD)	Norethisteron im Serum Mittelwert (SD)
AUC <sub>0–24</sub>	967.8 (0.5) pg × h/ml	8366 (1.7) pg × h/ml	43.2 (0.4) ng × h/ml
C <sub>max</sub>	61.6 (0.4) pg/ml	648.5 (1.5) pg/ml	11.8 (0.4) ng/ml
C <sub>min</sub>	19.3 (0.6) pg/ml	131.1 (2.5) pg/ml	0.5 (0.5) ng/ml
T <sub>max</sub>	3.4 (2.1) h	5.07 (1.8) h	0.9 (0.3) h

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit oral verabreichten Estrogenen sind Spannungsgedühl in den Brüsten, Übelkeit, Erbrechen und/oder unregelmäßige Blutungen. Überdosierung mit Gestagenen können zu depressiven Verstimmungen, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus führen. Wenn eine Überdosierung innerhalb von zwei oder drei Stunden festgestellt wird, und sie so hoch ist, dass eine entsprechende Behandlung wünschenswert erscheint, kann eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel bei Überdosierung. Die weitere Behandlung soll symptomatisch erfolgen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Gestagene und Estrogene in Kombination

ATC-Code: G03F A01

##### Estradiol

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. Er 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 Ovariectomie vor. 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.

##### Norethisteronacetat

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums 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.

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Tabelle 6 sind die pharmakokinetischen Parameter für Clionara Filmtabletten (2 mg Estradiol + 1 mg Norethisteronacetat) zu entnehmen. Die Ergebnisse stammen aus einer offenen, im Cross-over-Design durchgeführten pharmakokinetischen Studie, in der die Prüfmedikation über 7 Tage verabreicht wurde, um einen Steady state zu erreichen (n = 24). Die pharmakokinetischen Daten wurden über einen Zeitraum von 24 h erhoben.

##### Estradiol

Oral verabreichtes Estradiol wird im Gastrointestinaltrakt schnell und vollständig resorbiert. Die maximalen Blutspiegel treten im allgemeinen 3–6 Stunden nach Einnahme auf. Nach 24 Stunden sind die Ausgangswerte wieder erreicht.

Estradiol wird primär in der Leber zu Estron und Estriol umgewandelt. Diese werden in die Galle ausgeschieden und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Bevor sie im Urin (90 bis 95%) als biologisch inaktive Glucuronide und Sulphat-Konjugate oder mit den Faeces (5 bis 10%) hauptsächlich unkonjugiert ausgeschieden werden, erfolgt ein weiterer Abbau.

##### Norethisteronacetat

Nach der Resorption von Norethisteronacetat aus dem Gastrointestinaltrakt beträgt seine Wirkdauer mindestens 24 Stunden.

den. Die maximalen Blutspiegel werden im allgemeinen 1 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Norethisteronacetat unterliegt einem Firstpass-Effekt und wird zu Norethisteron umgewandelt. Nach Metabolisierung wird es hauptsächlich im Urin in Form von Glucuronid und Sulphat-Konjugaten ausgeschieden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl Estradiol als auch Norethisteronacetat haben in präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität unerwünschte Wirkungen gezeigt.

Estradiol zeigte im wesentlichen embryotoxische Wirkungen und induzierte Anomalien in der Entwicklung des Urogenitaltraktes, z. B. Feminisierung männlicher Föten unter hohen Dosierungen.

Norethisteronacetat zeigte embryotoxische Wirkungen und verursachte Anomalien in der Entwicklung des Urogenitaltraktes.

Bei Mäusen wurden zusätzliche Anomalien in der nicht das Urogenitalsystem betreffenden fötalen Entwicklung, einschließlich Hydrocephalus und Klumpfuß, festgestellt.

Die langfristige und kontinuierliche Verabreichung von natürlichen und synthetischen Estrogenen an bestimmten Tierspezies erhöht die Häufigkeit des Auftretens von Brust-, Uterus-, Zervix-, Vaginal-, Testis- und Leberkrebs. Die langfristige und kontinuierliche Verabreichung von Norethisteron an bestimmten Tierspezies erhöht die Häufigkeit für Tumoren der Hypophyse und Ovarien bei Weibchen und der Leber und Brüste bei Männchen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Maisstärke  
Povidon K 25  
Talkum

#### Filmüberzug

Eisen(II, III)-oxid (E 172)  
Hypromellose (E 464)  
Macrogol 400  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

UPVC-Blisterpackung mit Aluminiumfolie in Faltschachtel

OP mit 28 Filmtabletten  
OP mit 3 × 28 Filmtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH  
Rigistraße 2  
12277 Berlin  
Telefon: (030) 720 82-0  
Fax: (030) 720 82-456  
E-Mail: info@kade-besins.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

52490.00.00

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

01.02.2002/25.11.2007

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2016

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt