

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Klimedix 1 mg/2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Estradiol (als 1,03 mg Estradiol-Hemihydrat) und 2 mg Drospirenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
48,52 mg Lactose-Monohydrat und 0,070 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 6 mm, mit der Prägung „GD3“ auf einer Seite, die andere Seite ist ohne Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause mehr als 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).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) erhalten haben oder Frauen, die von einem anderen kontinuierlichen, kombinierten Arzneimittel umgestellt werden, kann die Behandlung jederzeit begonnen werden. Bei Frauen, die von einer zyklischen, sequenziellen, kombinierten HRT umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss ihres bisherigen Behandlungszyklus begonnen werden.

Dosierung

Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Jede Blisterpackung ist für eine 28-tägige Behandlung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, d. h. die nächste Packung folgt direkt ohne Pause. Die Tabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Falls die Einnahme einer Tablette vergessen wird, sollte sie baldmöglichst nachgeholt werden. Sind mehr als 24 Stunden vergangen, muss keine zusätzliche Tablette eingenommen werden. Wenn mehrere Tabletten vergessen werden, können vaginale Blutungen auftreten.

Für die Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden.

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).

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Klimedix ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.

Ältere Patientinnen

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisanpassung für ältere Patientinnen empfehlen. Für Frauen, die 65 Jahre oder älter sind, siehe Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Leberfunktion

Drospirenon wird gut toleriert in Frauen mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2). Klimedix ist kontraindiziert bei Frauen mit schwerer Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ein leichter Anstieg der Drospirenonexposition wurde in Frauen mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet; eine klinische Relevanz dieses Anstiegs ist nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2). Klimedix ist bei Frauen mit schwerer Nierenerkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Bekannter bestehender oder früherer Brustkrebs oder ein entsprechender Verdacht
- Bekannter estrogenabhängiger maligner Tumor oder ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder anamnestisch bekannte Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss 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 den Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

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 Klimedix wieder auftritt bzw. sich verschlechtert, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Störungen (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 erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiebe (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

Klimedix 1 mg/2 mg Filmtabletten

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 zweifachen bis zu einer zwölfwachen Zunahme, verglichen mit Nicht-Anwenderinnen, 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 einer 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 oder 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.

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten 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 Brustdichte in der Mammographie, was sich 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 An-

wendungs Jahren 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 niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie (VTE)

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach 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).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, eine VTE in der Eigen- oder Familienanamnese, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

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).

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 Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-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 (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinier-

te 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.

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 1,5-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 Gesamttrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

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 corticoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Corticosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer

Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Das Gestagen in Klimesix ist ein Aldosteron-Antagonist, welcher schwach kaliumsparend wirkt. In den meisten Fällen ist kein Anstieg des Kaliumspiegels im Serum zu erwarten. In einer klinischen Studie zeigte sich jedoch bei einigen Patientinnen mit einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion und einer gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln (wie ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder NSAIDs) eine geringfügige, nicht signifikante Erhöhung der Serumkaliumspiegel unter der Einnahme von Drospirenon. Deshalb werden Kontrollen des Kaliumspiegels während des ersten Behandlungszyklus empfohlen bei Patientinnen mit einer renalen Insuffizienz und einem Kaliumspiegel im oberen Normbereich und insbesondere während der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln (siehe auch Abschnitt 4.5).

Aufgrund der aldosteronantagonistischen Wirkung von Drospirenon kann es bei Frauen mit erhöhtem Blutdruck zu einer Senkung des Blutdrucks unter der Behandlung mit Klimesix kommen (siehe Abschnitt 5.1). Klimesix sollte nicht zur Behandlung einer Hypertonie angewendet werden. Frauen mit Hypertonie sollten gemäß den Leitlinien zur Hypertonie behandelt werden.

Gelegentlich kann Chloasma auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollen während der Einnahme einer HRT direkte Sonnen- und UV-Lichtbestrahlung meiden.

ALT-Erhöhungen

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 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen 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 Estrogene 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.

Dieses Arzneimittel enthält 48,52 mg Lactose pro Tablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Klimesix nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

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 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. 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 Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Klimesix *Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion)*

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramid. Obwohl Ritonavir und Nelfinavir als starke Inhibitoren bekannt sind, haben sie im Gegensatz dazu induzierende Eigenschaften, wenn sie zusammen mit Steroidhormonen angewendet werden. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen induzieren.

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

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann die enzyminduzierende Wirkung noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Substanzen mit variablen Auswirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen

Viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, können bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder

senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen gleichzeitig verordneter HIV-/HCV-Arzneimittel herangezogen werden, damit potenzielle Interaktionen und relevante Empfehlungen identifiziert werden können.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen vermindern (Enzymhemmer)
Starke und mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen des Gestagens, des Estrogens oder von beidem erhöhen.

In einer Multidosis-Studie mit einer Drospirenon (3 mg/Tag)-Estradiol (1,5 mg/Tag)-Kombination, mit der Co-Administration des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol über 10 Tage stieg die AUC_(0-24 h) von Drospirenon um das 2,30-Fache (90 % KI: 2,08–2,54) an. Keine Änderung ergab sich bei Estradiol, obwohl die AUC_(0-24 h) seines weniger wirksamen Metaboliten Estron um das 1,39-Fache (90 % KI: 1,27–1,52) anstieg.

Einfluss von Klimesix auf andere Arzneimittel

In vitro kann Drospirenon leicht bis moderat die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 inhibieren.

In vivo-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass klinisch relevante Wechselwirkungen von 3 mg Drospirenon mit dem durch Cytochrom-P450-Enzyme vermittelten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich sind.

Eine Erhöhung der Serumkaliumspiegel ist unwahrscheinlich, wenn Klimesix und entweder NSAIDs oder ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten gleichzeitig angewendet werden. Gleichwohl kann die gleichzeitige Anwendung all dieser drei Arzneimittel-Typen einen geringen Anstieg der Serumkaliumspiegel verursachen, der bei Diabetikerinnen ausgeprägter ist.

Bei Frauen mit Bluthochdruck, die Klimesix und blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, kann ein zusätzlicher Blutdruckabfall auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Für hormonelle Kontrazeptiva, die Estrogen enthalten, konnte gezeigt werden, dass sie die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung signifikant verringern, wenn sie gemeinsam eingenommen werden. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen vermindern. Obwohl die potenzielle Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung vorkommt, die bei Frauen, die beide Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, zu einer Verringerung der Kontrolle von Krampfanfällen führen kann.

Andere Formen der Interaktion

Labortests

Die Verwendung von Sexualsteroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beein-

flussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z.B. sexualhormonbindendes Globulin, Lipid-/Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. Die Änderungen bleiben in der Regel innerhalb des Normbereichs. Drospirenon ruft durch seine milde antimineralcorticoid Wirkung eine Erhöhung der Plasmareninaktivität und des Plasmaldosteronspiegels hervor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Klimedix ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Klimedix zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Für Drospirenon liegen keine klini-

schen Daten über eine Exposition während der Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und anderen Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Klimedix ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Klimedix hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen laut MedDRA aufgeführt (MedDRA SOCs). Die Angaben zur Häufigkeit basieren auf Daten aus klinischen Studien. Die Nebenwirkungen wurden ermittelt im Rahmen von 7 klinischen Studien der Phase III (n = 2 424 Frauen) und ein Zusammenhang mit Estradiol und Drospirenon wurde zumindest als möglich erachtet (E2 1 mg/DRSP Dosis 0,5, 1, 2 oder 3 mg).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Brustschmerz (> 10 %) und, während der ersten Behandlungsmomente, Durchbruch- und Schmierblutungen (> 10 %). Unter fortgesetzter Behandlung lassen die Blutungsunregelmäßigkeiten gewöhnlich nach (siehe Abschnitt 5.1). Die Häufigkeit von Blutungen nimmt mit zunehmender Behandlungsdauer ab.

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme oder Gewichtsverminderung, Anorexie, Appetitsteigerung, Hyperlipidämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, emotionale Labilität, Nervosität	Schlafstörung, Angst, Libido vermindert	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Parästhesie, Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt, Schwindelgefühl	Vertigo
Augenerkrankungen		Augenerkrankung, Sehstörung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus
Herzkrankungen		Palpitation	
Gefäßkrankungen		Embolie, Venenthrombose, Hypertonie, Migräne, Thrombophlebitis, Varizen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Übelkeit, Abdomen vergrößert	Gastrointestinale Erkrankung, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit, Flatulenz, Geschmacksstörung	
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberfunktionstest anomal	Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hauterkrankung, Akne, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Hirsutismus, Haarveränderungen	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5



Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelkrämpfe	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegserkrankung, Harnwegsinfektion	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gutartige Neubildung der Brustdrüse, Brustvergrößerung, Uterusmyome vergrößert, gutartige Neubildung der Cervix uteri, menstruelle Erkrankung, vaginaler Ausfluss	Brustkarzinom, Endometriumhyperplasie, gutartige Neubildung des Uterus, fibrozystische Brust, Erkrankung der Gebärmutter, Erkrankung der Ovarien, Erkrankung der Zervix, Beckenschmerz, Vulvovaginalerkrankung, vaginale Candidose, Kolpitis, vaginale Trockenheit	Salpingitis, Galaktorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, lokalisiertes Ödem	Generalisiertes Ödem, Brustkorbschmerz, Unwohlsein, Schwitzen vermehrt	Schüttelfrost

Der am besten geeignete MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und im Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Bestimmte Gruppen von Anwenderinnen

Die folgenden Nebenwirkungen, bei denen ein zumindest möglicher Zusammenhang mit der Anwendung von Estradiol und Drospirenon als nicht ausgeschlossen gilt, wurden in 2 klinischen Studien bei Frauen mit Bluthochdruck verzeichnet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hyperkaliämie

Herzkrankungen

Herzinsuffizienz, Vorhofflattern, QT-Intervall verlängert, Kardiomegalie

Untersuchungen

Aldosteron im Blut erhöht

Im Zusammenhang mit einer HRT-Behandlung wurde noch über folgende Nebenwirkungen berichtet: Erythema nodosum, Erythema multiforme, Chloasma und hämorrhagische Dermatitis.

Brustkrebsrisiko

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 die Erhöhung des Risikos 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.

Siehe Tabellen 1 und 2 sowie Tabelle 3 auf Seite 6

**Tabelle 1: Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien
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 5 Jahre (50–54 Jahre) ^a	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

^a Bezogen auf 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 2: 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) ^a	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

^a Bezogen auf die Ausgangs-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.

Risiko für Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus
Ungefähr 5 von 1 000 Frauen mit Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom. Bei Frauen mit 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

Klimedix 1 mg/2 mg Filmtabletten

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).

Risiko für 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 2 000 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.

Risiko für 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 bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Siehe Tabelle 4

Risiko für 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-Risiko

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

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) ^a
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA)^b			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+ 4 (0–9)

^a WHI Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten
^b 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.

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 nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie^a			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–6–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

^a Studie bei Frauen ohne Uterus

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 nach 5 Jahren
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^a Es wurde nicht zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall unterschieden.

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

- Erkrankung der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Purpura vaskulär
- Wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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

In klinischen Studien bei männlichen Probanden wurden Dosen von bis zu 100 mg

Drospirenon gut vertragen. Ausgehend von den mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und – bei jungen Mädchen und einigen Frauen – vaginale Blutungen. Es gibt kein spezifisches Antidot, daher sollte eine symptomatische Therapie erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03FA17

Estradiol

Klimedix enthält synthetisches 17 β -Estradiol, welches chemisch und biologisch mit körpereigenem humanem Estradiol identisch ist. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden. Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovarektomie vor.

Drospirenon

Drospirenon ist ein synthetisches Gestagen.

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

Drospirenon zeigt eine Aldosteron-antagonisierende Wirkung. Daher können eine vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung und eine verringerte Kaliumausscheidung beobachtet werden.

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigt Drospirenon keine estrogene, glucocorticoide oder antiglucocorticoide Wirkung.

Im Rahmen klinischer Studien erhobene Daten

Linderung der Estrogenmangelsymptome und Blutungsmuster

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. Amenorrhö wurde bei 73 % der Frauen während des 10. bis 12. Behandlungsmonats beobachtet. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 59 % der Frauen in den ersten drei Monaten der Behandlung und bei 27 % im 10. bis 12. Behandlungsmonat auf.

Osteoporoseprävention

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

Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochenmineraldichte 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.

Nach 2 Behandlungsjahren mit Estradiol und Drospirenon betrug der Anstieg der Knochenmineraldichte (bone mineral density/ BMD) in der Hüfte $3,96 \pm 3,15\%$ (Mittel \pm SD) bei osteopenischen Patientinnen und $2,78 \pm 1,89\%$ (Mittel \pm SD) bei nicht-osteopenischen Patientinnen. Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 94,4 % bei osteopenischen Patientinnen und 96,4 % bei nicht-osteopenischen Patientinnen.

Estradiol und Drospirenon wirkte sich auch auf die BMD im Lendenwirbelbereich aus. Der Anstieg nach 2 Jahren betrug $5,61 \pm 3,34\%$ (Mittel \pm SD) bei osteopenischen Frauen und $4,92 \pm 3,02\%$ (Mittel \pm SD) bei nicht-osteopenischen Frauen. Der

Anteil der osteopenischen Frauen, bei dem die BMD im Lendenwirbelbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 100 %, wohingegen dieser Prozentsatz 96,4 % bei nicht-osteopenischen Frauen betrug.

Antimineralecorticoide Wirksamkeit

DRSP besitzt aldosteronantagonistische Eigenschaften, die zu einer Senkung des Blutdrucks bei hypertonen Frauen führen können. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie zeigten hypertone postmenopausale Frauen, die über 8 Wochen mit Estradiol und Drospirenon ($n = 123$) behandelt wurden, einen signifikanten Abfall der systolischen/diastolischen Blutdruckwerte (Praxismessung gegenüber Baseline $-12/-9$ mmHg, korrigiert um den Placebo-Effekt $-3/-4$ mmHg; ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung gegenüber Baseline $-5/-3$ mmHg, korrigiert um den Placebo-Effekt $-3/-2$ mmHg).

Klimedix sollte nicht zur Behandlung einer Hypertonie angewendet werden. Frauen mit Hypertonie sollten gemäß den Leitlinien zur Hypertonie behandelt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Drospirenon rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Anwendung werden maximale Serumspiegel von circa 21,9 ng/ml ungefähr 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Nach wiederholter Anwendung wird eine maximale Steady-State-Konzentration von 35,9 ng/ml nach circa 10 Tagen erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Nach oraler Anwendung sinken die Drospirenonspiegel im Serum in zwei Phasen ab, die gekennzeichnet sind durch eine mittlere terminale Halbwertszeit von circa 35–39 h. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder corticoidbindendes Globulin (CBG). Nur 3–5 % der Gesamtwirkstoffkonzentration im Serum liegen als freie Steroide vor. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt 3,7–4,2 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Anwendung weitgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die durch Öffnung des Laktonrings entstehende Säureform von Drospirenon sowie das durch Reduktion und anschließende Sulfatierung entstandene 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-Sulfat. Beide Hauptmetaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Drospirenon unterliegt zudem dem von CYP3A4 katalysierten oxidativen Metabolismus.

Elimination

Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Serum beträgt 1,2–1,5 ml/min/kg, wobei interindividuelle Abweichungen von circa 25 % möglich sind. Drospirenon wird nur in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospi-

renon werden mit den Fäzes und dem Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über Urin und Fäzes liegt bei ungefähr 40 h.

Steady-State-Bedingungen und Linearität

Nach täglicher oraler Anwendung von Estradiol und Drospirenon erreichten die Drospirenonkonzentrationen nach ungefähr 10 Tagen einen Steady-State. Die Drospirenonspiegel im Serum akkumulierten um einen Faktor von circa 2 bis 3, der sich aus dem Quotienten von terminaler Halbwertszeit und Dosierungsintervall ergibt. Im Steady-State fluktuieren die mittleren Serumspiegel von Drospirenon im Bereich von 14–36 ng/ml nach der Anwendung von Estradiol und Drospirenon. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Drospirenon verhalten sich innerhalb des Dosisbereichs von 1 bis 4 mg dosisproportional.

Estradiol

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Estradiol rasch und vollständig resorbiert. Während der Resorption und der ersten Leberpassage unterliegt Estradiol einem ausgedehnten Metabolismus, wobei die absolute Bioverfügbarkeit von Estrogen nach oraler Gabe auf circa 5 % der Dosis reduziert wird. Maximale Konzentrationen von circa 22 pg/ml wurden 6–8 h nach oraler Gabe einer Einzeldosis Estradiol und Drospirenon erreicht. Die Einnahme von Mahlzeiten hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Estradiol im Vergleich zur Arzneimittelaufnahme auf leeren Magen.

Verteilung

Nach der oralen Gabe von Estradiol und Drospirenon werden nur allmählich sich verändernde Serumspiegel von Estradiol innerhalb eines Verabreichungsintervalls von 24 Stunden beobachtet. Wegen des großen zirkulierenden Pools von Estrogensulfaten und Glucuroniden einerseits und dem enterohepatischen Kreislauf andererseits stellt die terminale Halbwertszeit von Estradiol einen zusammengesetzten Parameter dar, der von all diesen Prozessen abhängig ist und sich im Bereich von circa 13–20 h nach oraler Gabe bewegt.

Estradiol bindet unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an SHBG. Nur circa 1–2 % des zirkulierenden Estradiols liegen als freies Steroid vor, 40–45 % sind an SHBG gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Estradiol nach einmaliger intravenöser Gabe liegt bei circa 1 l/kg.

Biotransformation

Estradiol wird rasch metabolisiert und neben Estron und Estronsulfat fällt eine große Zahl von anderen Metaboliten und Konjugaten an. Estron und Estron sind bekanntermaßen pharmakologisch aktive Metaboliten von Estradiol, jedoch tritt lediglich Estron in relevanten Konzentrationen im Plasma auf. Estron erreicht circa 6-fach höhere Serumspiegel als Estradiol. Die Serumspiegel der Estronkonjugate sind circa 26-mal höher als die entsprechenden Konzentrationen des freien Estrons.

Elimination

Es wurde eine metabolische Clearance von circa 30 ml/min/kg ermittelt. Die Metaboliten von Estradiol werden über den Urin und die Galle mit einer Halbwertszeit von circa 1 Tag ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen und Linearität

Nach täglicher oraler Gabe von Estradiol und Drospirenon erreichten die Estradiolkonzentrationen nach circa 5 Tagen ein Steady-State. Die Estradiolspiegel im Serum akkumulieren um das circa 2-Fache. Oral angewendetes Estradiol induziert die Bildung von SHBG, was die Verteilung im Hinblick auf die Serumproteine beeinflusst und einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion sowie einen Abfall der albumingebundenen und ungebundenen Fraktion bewirkt. Dies deutet auf eine Nicht-Linearität der Pharmakokinetik von Estradiol nach der Einnahme von Estradiol und Drospirenon hin. Mit einem Dosierungsintervall von 24 Stunden fluktuieren die mittleren Steady-State-Serumestradiolspiegel im Bereich von 20–43 pg/ml nach der Gabe von Estradiol und Drospirenon. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Estradiol verhalten sich in Dosen von 1 und 2 mg dosisproportional.

Bestimmte Patientengruppen**Hepatische Beeinträchtigung**

Die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 3 mg DRSP in Kombination mit 1 mg Estradiol (E2) wurde bei 10 Patientinnen mit einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child Pugh B), sowie 10 gesunden Frauen mit gleichem Alter, Gewicht und Rauchgewohnheiten untersucht. Während der Resorptions- und Distributionsphasen waren die mittleren Serumkonzentration-Zeit-Profile von DRSP in beiden Gruppen vergleichbar mit ähnlichen C_{max} - und t_{max} -Werten, die darauf schließen lassen, dass die Resorptionsrate durch die eingeschränkte Leberfunktion nicht beeinflusst wird. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit war etwa 1,8-mal länger und ein Abfall der oralen Clearance (CL/f) um etwa 50% im Vergleich zu den Probanden mit normaler Leberfunktion wurde bei Patienten mit moderater Leberschädigung beobachtet.

Renale Beeinträchtigung

Der Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Drospirenon (3 mg täglich über 14 Tage) wurde bei Frauen mit normaler Nierenfunktion, einer schwachen sowie einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion ermittelt. Im Steady-State einer DRSP-Behandlung waren die DRSP-Serumspiegel in der Gruppe mit einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CLcr: 50–80 ml/min) vergleichbar mit denen der Probanden mit normaler Nierenfunktion (CLcr > 80 ml/min). Die Gruppe mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CLcr: 30–50 ml/min) wies einen um durchschnittlich 37% höheren DRSP-Serumspiegel auf gegenüber der Gruppe mit normaler Nierenfunktion. Die lineare Regressionsanalyse der DRSP $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -Werte in Relation zur Kreatinin-Clearance ergab einen Anstieg um 3,5% bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance um 10 ml/min. Es wird erwartet, dass dieser leichte Anstieg klinisch nicht relevant ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Estradiol und Drospirenon zeigten die erwarteten estrogenen und gestagenen Wirkungen. Es gibt keine ergänzenden, relevanten klinischen Daten, die über die bereits enthaltenen Daten in der Fachinformation hinausgehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern**

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon K25
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Phospholipide aus Sojabohnen

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 × 28, 3 × 28 Filmtabletten in einer transparenten PVC/PVDC/Al-Bliesterpackung in einer Karton-Faltschachtel, mit einer Gebrauchsinformation und einem Aufbewahrungsetui in jeder Schachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6–14
51149 Köln
Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de

www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2203113.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

12.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt