

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arefam 100 mg Weichkapseln

Arefam 200 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 100 mg: Progesteron (mikronisiert)

Jede Weichkapsel enthält 200 mg: Progesteron (mikronisiert)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fast weiße, ovoide Weichkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arefam werden bei Erwachsenen angewendet.

Gynäkologische:

- Zyklusstörungen, die durch Progesteron-Insuffizienz verursacht werden, insbesondere:
 - Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus
- Zusatztherapie im Rahmen einer Östrogensubstitution in der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis entsprechend der Indikation ist wie folgt:

Bei Lutealinsuffizienz (unregelmäßige Menstruationszyklen):

Die Einnahme sollte über 10 Tage pro Zyklus erfolgen, üblicherweise vom 17. bis einschließlich 26. Tag.

Die empfohlene Tagesdosis ist 200 mg bis 300 mg Progesteron, die als eine oder als zwei Dosen, z. B. 200 mg am Abend vor dem Schlafengehen und, wenn erforderlich, 100 mg zusätzlich am Morgen, eingenommen werden.

Bei Behandlung in der Menopause:

Bei menopausalen Frauen mit intaktem Uterus wird eine Östrogen-Monotherapie nicht empfohlen. Die Progesteron-Gabe von 200 mg sollte als Einzeldosis vor dem Schlafengehen, mindestens 12 bis 14 Tage pro Monat, d. h. in den letzten zwei Wochen des jeweiligen Behandlungszyklus erfolgen. In der folgenden Woche ohne Hormonersatztherapie können Entzugsblutungen auftreten.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Arefam bei Kindern und Jugendlichen in den in Abschnitt 4.1. genannten Anwendungsgebieten.

Art der Anwendung

Hinweise zur Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels:

Dieses Produkt ist nur zur Einnahme bestimmt. Dieses Arzneimittel sollte unabhängig von Mahlzeiten, am besten abends vor dem Schlafengehen, eingenommen werden. Die zweite Einnahme sollte am Morgen erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf unter den folgenden Umständen **nicht eingenommen werden**:

- nicht abgeklärte Vaginalblutungen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leberfunktionsstörung
- Lebertumore
- vermutete oder bekannte bösartige Tumore der Brust oder der Genitalorgane
- frühere oder bestehende thromboembolische Erkrankung
- Hirnblutungen
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arefam kann **nicht als Kontrazeptivum** angewendet werden.

Wenn mit der Einnahme zu früh im Menstruationszyklus angefangen wird (insbesondere vor dem 15. Zyklustag), kann sich der Menstruationszyklus verkürzen oder es können Blutungen auftreten.

- Patientinnen, die in der Vergangenheit venöse thromboembolische Erkrankungen hatten, müssen engmaschig kontrolliert werden.
- Bei bestehender uteriner Blutung sollte Arefam nicht verschrieben werden, bevor die Ursache für die Blutung durch eine Untersuchung des Endometriums geklärt wurde.
- Aufgrund von metabolischen Risiken und Risiken von Thromboembolien, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können, sollte die Einnahme abgesetzt werden, wenn folgende Umstände auftreten:
 - o Augenerkrankungen wie verschlechtertes Sehen, Doppeltsehen und Läsionen der Netzhautgefäße;
 - o venöse thromboembolische oder thrombotische Ereignisse, unabhängig von der Lokalisation;
 - o starke Kopfschmerzen.
- Wenn die Patientin während der Behandlung eine Amenorrhoe entwickelt, ist sicherzustellen, dass sie nicht schwanger ist.

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 an den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren.

Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in der 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. Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis für gesunde Frauen und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Endometriumhyperplasie

Bei Frauen mit noch intaktem Endometrium kann es in der ersten Zeit der Behandlung zu regelmäßigen periodenähnlichen Abbruchblutungen kommen, die mit zunehmender Endometriumatrophie im Verlauf einer Langzeitbehandlung nachlassen oder ganz ausbleiben können.

Kommt es nicht zu diesen Abbruchblutungen, ist durch geeignete Maßnahmen eine Endometriumhyperplasie auszuschließen.

Durchbruch- und Schmierblutungen können in den ersten Monaten der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und unter Umständen eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

Die Risiken der kombinierten Anwendung von Östrogenen und Gestagenen zur postmenopausalen Hormontherapie sind in den Fachinformationen der entsprechenden östrogenhaltigen Arzneimittel ausführlich beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Nicht zutreffend.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Elimination von Progesteron kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die das hepatische CYP450-3A4 induzieren. Zu diesen Wirkstoffen gehören Barbiturate, Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin), Rifampicin, Phenylbutazon, Spironolacton, Griseoflavin, bestimmte Antiinfektiva (z. B. Ampicillin, Tetrazyklin) und Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Ketoconazol und andere Inhibitoren des CYP450-3A4-Enzyms können die Bioverfügbarkeit von Progesteron erhöhen.

Progesteron kann die Ergebnisse verschiedener Laboruntersuchungen verfälschen, wie z. B. von Lebertests und/oder Tests zu endokrinen Funktionen. Gestagene können die Glukosetoleranz verringern und somit die Insulinresistenz oder Resistenz gegenüber anderen Antidiabetika bei Patienten mit Diabetes mellitus erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Nicht zutreffend.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfangreiche Daten von Schwangeren zeigen keine zu Missbildungen führende oder den Fetus/das Neugeborene schädigende Toxizität von Progesteron.

Stillzeit

Es gibt nicht genügend Informationen über die Ausscheidung von Progesteron oder seiner Metaboliten in die Muttermilch. Es wurde nicht ausreichend untersucht, ob Progesteron in die Muttermilch sezerniert wird. Arefam sollte nicht während der Stillzeit verwendet werden.

Fertilität

Dieses Arzneimittel wird angewendet zur Unterstützung der Lutealphase von vermindert fruchtbaren oder unfruchtbaren Frauen.

Schädliche Wirkungen auf die Fruchtbarkeit sind nicht zu erwarten.

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

Frauen, die Auto fahren oder die Maschinen bedienen, sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass dieses Arzneimittel nach oraler Einnahme Benommenheit und Schläfrigkeit verursachen kann. Diese Probleme können durch die Einnahme der Kapseln vor dem Schlafengehen verhindert werden.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der oralen Einnahme beobachtet:

Systemorganklasse	häufig ≥ 1/100; < 1/10	gelegentlich ≥ 1/1000; ≤ 1/100	selten ≥ 1/10000; ≤ 1/1000	sehr selten ≤ 1/10000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Änderungen im Menstruationszyklus, Amenorrhoe, Zwischenblutungen	Mastodynie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schläfrigkeit, vorübergehendes Schwindelgefühl		Depression
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Erbrechen, Durchfall, Verstopfung	Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen		cholestatiche Gelbsucht		
Erkrankungen des Immunsystems				Urtikaria
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Akne		Chloasma

Benommenheit und/oder vorübergehendes Schwindelgefühl werden vor allem bei gleichzeitigem Östrogenmangel beobachtet. Diese Nebenwirkungen verschwinden sofort, wenn die Dosis reduziert wird oder die Östrogenisierung verstärkt wird, ohne dass der Nutzen der Therapie beeinträchtigt wird.

Wenn mit der Behandlung zu früh im Menstruationszyklus angefangen wird (vor allem vor dem 15. Zyklustag), kann sich der Zyklus verkürzen und es können Entzugsblutungen auftreten. Änderungen in der Menstruationsperiode, Amenorrhoe oder Zwischenblutungen werden beobachtet und sind allgemein mit der Anwendung von Progesteron verbunden.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Östrogen/Gestagen-Behandlung berichtet wurden:

- Östrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumore wie z. B. Endometriumkarzinom.
- Venöse Thromboembolien, d. h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie treten häufiger bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie auf als bei Nicht-Anwenderinnen.
- Myokardinfarkt und Schlaganfall.
- Erkrankung der Gallenblase.
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.
- Wahrscheinliche Demenz.

Ausführliche Informationen zu den Nebenwirkungen einer kombinierten Anwendung von Östrogenen und Gestagenen zur postmenopausalen Hormontherapie sind in den Fachinformationen der entsprechenden östrogenhaltigen Arzneimittel ausführlich beschrieben.

Arefam kann 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen einer Überdosierung sind in der Regel die Nebenwirkungen, die im Abschnitt 4.8 beschrieben sind. Wenn die Dosis reduziert wird, verschwinden sie ohne weitere Behandlung.

Die übliche Dosis kann für manche Patientinnen zu hoch sein, besonders für die mit einer anhaltenden oder wieder auftretenden instabilen endogenen Progesteron-Sekretion, besonderer Empfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder bei Patientinnen mit zu niedrigen Östradiol-Konzentrationen im Blut.

In diesen Situationen:

- sollte die Dosis reduziert werden oder die Progesteron-Gabe über 10 Zyklustage am Abend vor dem Schlafengehen erfolgen, wenn Schläfrigkeit oder vorübergehender Schwindel auftreten.
- sollte die Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt im Zyklus gestartet werden (z. B. am Tag 19 statt am Tag 17), wenn der Zyklus verkürzt ist oder Schmierblutungen auftreten.
- sollte überprüft werden, ob die Östradiol-Konzentrationen in der Perimenopause und in der Hormonersatztherapie während der Menopause ausreichend sind.

Kinder und Jugendliche

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, ATC-Code: G03DA04

Arefam enthält mikronisiertes Progesteron und erhöht nach oraler Anwendung signifikant die Progesteron-Konzentration im Plasma. Es korrigiert daher den Progesteron-Mangel.

Der Wirkstoff Progesteron ist chemisch identisch mit Progesteron, das vom Corpus luteum während des Ovarialzyklus der Frau gebildet wird. Es hat viele biologische Wirkungen, vor allem auf Gewebe, die vorher durch Östrogene sensibilisiert wurden. Progesteron wandelt ein proliferiertes Endometrium in ein sekretorisches Endometrium um.

Bei postmenopausalen Frauen fördern Östrogene das Wachstum des Endometriums und die alleinige Gabe von Östrogenen erhöht das Risiko für eine Endometriumhyperplasie oder ein Endometriumkarzinom. Die zusätzliche Gabe von Progesteron reduziert deutlich das östrogeninduzierte Risiko für eine Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Das mikronisierte Progesteron wird im Verdauungstrakt resorbiert. Die Progesteron-Konzentrationen steigen im Blut von der ersten Stunde nach der Einnahme an und erreichen die maximale Plasmakonzentration 1 bis 3 Stunden nach der Einnahme. Aufgrund der Anreicherung des Hormons im Gewebe sollte die tägliche Dosis in zwei Einzeldosen im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. So kann eine Hormonverfügbarkeit über den Zeitraum von 24 Stunden erreicht werden.

Verteilung

Progesteron wird zu etwa 96 % – 99 % an Serumproteine, hauptsächlich an Albumin (50 % – 54 %) und Transcortin (43 % – 48 %) gebunden.

Biotransformation

Die Plasma- und Harnmetaboliten sind identisch mit den Metaboliten, die nach der physiologischen Sekretion aus dem ovariellen Corpus luteum gefunden wurden: Im Plasma liegen meistens 20 α -Hydroxy- Δ -4 α -prenolon und 5 α -dihydroprogesteron vor. 95 % der Ausscheidung über den Harn erfolgt in Form von glucuronidierten Metaboliten, meistens als 3 α , 5 β -Pregnanediol (Pregnanediol).

Elimination

Die Ausscheidung über den Harn erfolgt in etwa 95 % in Form von glucuronidierten Metaboliten, meistens als 3 α , 5 β -Pregnanediol (Pregnanediol).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von mikronisiertem Progesteron, sowohl die Resorption als auch die Elimination, waren unabhängig von der verabreichten Dosis und die Dosisproportionalität wurde bestätigt. Trotz einiger klinisch nicht relevanter Streuungen bleiben die pharmakokinetischen Eigenschaften bei der gleichen Person über mehrere Monate gleich. Dies erlaubt adäquate individuelle Dosisanpassungen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Umfassende veröffentlichte Informationen zu einem eindeutigen pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Zusammenhang belegen die Wirksamkeit von natürlichem mikronisiertem Progesteron insbesondere:

- bei Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus und als Zusatztherapie im Rahmen einer Östrogensubstitution in der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus (als Hormontherapie).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Anwendung, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Färberdistelöl
Gelatine
Glycerol
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung mit Aluminiumfolie.

Arefam 100 mg Weichkapseln gibt es in Packungen mit 30 oder 90 Weichkapseln.

Arefam 200 mg Weichkapseln gibt es in Packungen mit 15, 30, 45 oder 90 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH

Adalperostraße 84

85737 Ismaning

Deutschland

Telefon: +49 89 4520529-0

Telefax: +49 89 4520529-99

Vertrieb in Österreich durch:

Exeltis Austria GmbH

Judenplatz 7/Top 2

1010 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Arefam 100 mg Weichkapseln: Z.Nr.: 1-31630

Arefam 200 mg Weichkapseln: Z.Nr.: 1-31629

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Oktober 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

01/2019

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig