

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Presomen® 28/0,3 mg
Presomen® 28/0,6 mg

Konjugierte Estrogene

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Presomen 28/0,3 mg:

1 schokoladenbraun überzogene Tablette enthält 0,3 mg konjugierte Estrogene aus dem Harn trächtiger Stuten.

Presomen 28/0,6 mg:

1 weiß überzogene Tablette enthält 0,6 mg konjugierte Estrogene aus dem Harn trächtiger Stuten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose, Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Presomen 28/0,3 mg:

Überzogene Tabletten, rund, bikonvex.
28 schokoladenbraun überzogene Tabletten

Presomen 28/0,6 mg:

Überzogene Tabletten, rund, bikonvex.
28 weiß überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für nicht-hysterektomierte Frauen gilt:
Die Estrogenbehandlung darf nur unter gleichzeitiger regelmäßiger Gabe von einem Gestagen erfolgen, das für eine solche Kombinationsbehandlung zugelassen ist. Im Allgemeinen sollte das Gestagen über mindestens 12–14 Tage pro 28-Tage-Zyklus ergänzt werden.

Für hysterektomierte Frauen gilt:

Die Estrogenbehandlung sollte ohne regelmäßige Gabe von Gestagenen erfolgen, außer wenn eine Endometrieose in der Vorgeschichte bekannt ist.

1 überzogene Tablette täglich.

Nach dem Aufbrauchen des Blisters wird die Einnahme am folgenden Tag, d. h. ohne Einnahmepause, mit einem neuen Blister fortgesetzt.

Patientinnen, die mit einer HRT beginnen, können jederzeit mit der Einnahme von Presomen starten. Patientinnen, die von anderen HRT-Präparaten auf Presomen wechseln, sollten entsprechend ihrem bisherigen Einnahmeschema – ggf. ohne tablettenfreies Intervall – mit der Einnahme von Presomen beginnen.

Art der Anwendung

Presomen kann unabhängig von den Mahlzeiten – unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit – eingenommen werden. Die Einnahme sollte möglichst immer zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Für den Fall, dass eine Dosis vergessen wurde, sollte die überzogene Tablette so bald wie möglich eingenommen werden. Wenn jedoch mehr als 12 Stunden verstrichen sind, wird empfohlen, mit der nächsten im Blister folgenden Tablette fortzufahren, ohne die vergessene Tablette einzunehmen. Die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruchblutung oder Schmierblutung kann erhöht sein.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Ist eine Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der Therapie aus ärztlicher Sicht angezeigt, so müssen keine speziellen Maßnahmen beachtet werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Abbruchblutung kann erhöht sein.

Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden:

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapie-dauer anzuwenden (siehe auch 4.4).

Osteoporose-Prävention:

Siehe Abschnitt 5.1 „Osteoporose-Prävention.“

Kinder und Jugendliche:

Für Presomen gibt es keine relevante Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

- Nicht-hysterektomierte Frauen, außer wenn gleichzeitig regelmäßig Gestagene eingenommen werden
- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem 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 Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte 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 begon-

nen 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 Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen 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 Presomen auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, 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

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 bei einer längerfristigen Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom erhöht. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Estrogendosis erhöht sich das Endometriumkarzinomrisiko bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.
- Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.
- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u.U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.
- Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

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-Monopräparaten.

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.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monopreparaten zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3–3-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).
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer elektiven 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 Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

- Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei gesunden prämenopausalen Frauen kurz nach der Menopause 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.

Ischämischer 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).

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 Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des protein-gebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder

T3-Spiegels (Radioimmunassay) 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-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 kontinuierlich kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.
- Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption, der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Presomen nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (z. B. Rifampizin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).
- Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.
- Klinisch kann ein erhöhter Estrogenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.
- Estrogene können den Metabolismus von anderen Substanzen beeinflussen:
- Estrogene per se können die Arzneistoff-metabolisierenden Enzyme CYP450 durch kompetitive Hemmung inhibieren.
- Dies sollte insbesondere bei Arzneistoffen mit einem geringen therapeutischen Fenster wie z. B. Tacrolimus und Cyclosporin A (CYP450 3A4, 3A3), Fentanyl (CYP450 3A4), Theophyllin (CYP450 1A2) bedacht werden.
- Klinisch bedeutet dies einen möglichen Anstieg dieser betroffenen Substanzen bis zu toxischen Plasmakonzentrationen. Daher ist eine sorgfältige Überwachung über einen längeren Zeitraum zu empfehlen und eine Dosisreduzierung von

Tacrolimus, Fentanyl, Cyclosporin A und Theophyllin zu erwägen.

- Veränderungen der Estrogen-Serum-Konzentration können die Ergebnisse bestimmter endokriner und Leberfunktions-tests beeinflussen (siehe 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Die meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogen-Exposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

Stillzeit:

Presomen ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Presomen hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In einer klinischen Studie traten bei Patientinnen, die 1 Jahr lang nach einem sequenziell-kombinierten Therapieschema mit 0,6 mg konjugierten Estrogenen über die ersten 14 Zyklostage und anschließend mit 0,6 mg konjugierten Estrogenen und 5 mg Medrogeston über die folgenden 14 Zyklostage behandelt wurden, folgende Nebenwirkungen auf: Spinnen und Schmerzen der Brüste, Zwischenblutungen (sehr häufig, siehe auch 5.1), Blutungen, Nausea, Kopfschmerz, Rückenschmerzen, Flatulenz (häufig), Gewichtszunahme (gelegentlich).

Über folgende unerwünschte Wirkungen wurde im Zusammenhang mit Estrogen-Gestagen-Therapien berichtet

Die Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind unbekannt, wenn diese nicht ausdrücklich aufgeführt werden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Vaginale Candidiasis

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen):

Brustkrebs (siehe unten), estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumore wie z.B. Endometriumkarzinom (siehe unten), Ovarialkarzinom, Vergrößerung von Uterusmyomen

Erkrankungen des Immunsystems:
Überempfindlichkeitsreaktionen, Systemischer Lupus erythematoses

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Veränderungen im Kohlenhydratmetabolismus

Psychiatrische Erkrankungen:
Depression, Veränderungen der Libido

Erkrankungen des Nervensystems:
Wahrscheinliche Demenz (siehe 4.4), Verschlimmerung einer Epilepsie, Chorea, Migräne, Schwindel, Kopfschmerz

Augenerkrankungen:
Kontaktlinsenunverträglichkeit, Steilstellung der kornealen Kurvatur

Herzkrankungen:
Herzinfarkt

Gefäßerkrankungen:
Venöse thromboembolische Ereignisse, d.h. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolien (VTE). Diese treten bei Anwenderinnen einer HRT häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen. Für weitere Informationen siehe 4.3 und 4.4.
Arterielle Thromboembolien (z. B. Schlaganfall, intestinale Ischämie). Für weitere Informationen siehe 4.3 und 4.4.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Blähungen, gastroösophageale Refluxkrankheit

Leber- und Gallenerkrankungen:
Veränderungen der Leberfunktion, manchmal verbunden mit Gelbsucht, abdominalen Schmerzen, Asthenie oder Unwohlsein, Gallenblasenerkrankungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Angioödem, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura, Chloasma oder Melasma, die nach Ende der Arzneimittelaufnahme fortbestehen können, allergische Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Zystitisähnliche Beschwerden, Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Endometriumhyperplasie, Durchbruchblutungen, Dysmenorrhoe, Entzugsblutungen, dem prämenstruellen Syndrom vergleichbare Beschwerden, Veränderung der Portioerosion sowie des Grades der zervikalen Sekretion, vaginaler Fluor, Spannungsgefühl in der Brust, Vergrößerung der Brüste, fibrozystische Brustveränderungen

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen:
Verschlechterung einer Porphyrie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Ödem

Untersuchungen:
Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme

Weitere Erläuterungen zu einigen der oben genannten Nebenwirkungen:

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:

Siehe Tabelle 1 und 2

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus:

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95 % KI 0,8–1,2)).

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung von Estrogen-Monarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

Venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3–3-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 3

Koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über

Tabelle 1

Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nicht-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren ^a	Relatives Risiko (95 % KI) [#]	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)

[#] Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

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

^a Ermittelt aus Angaben für die Grundinzidenz in Industrienationen

Tabelle 2

WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0) ^b
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) [†]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

[†] 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.

^b WHI-Monostudie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

Tabelle 3

WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie ^c			
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)

^c Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 4

Zusammengefasste Zahlen aus beiden WHI-Studienarmen – zusätzliches Risiko für Schlaganfall^d nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^d Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

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 4

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung können Symptome, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Spannungsgefühl in den Brüsten und vaginale Blutungen auftreten. Eine evtl. notwendige Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren. Die vorstehende Information gilt auch für die Überdosierung bei Kindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Konjugierte Estrogene

ATC-Code: G03CA 57

Konjugierte equine Estrogene

Die aktiven Wirkstoffe bestehen in erster Linie aus Hydrogensulfat-Estern von Estron, Equilinsulphaten und 17 α / β -Estradiol. Diese substituieren den Mangel der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindern die damit verbundenen Beschwerden. Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach Ovariectomie vor.

Angaben zu klinischen Studien

- Linderung der durch den Estrogenmangel verursachten Symptome und Beeinflussung der Blutungen.
Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.
In einer klinischen Prüfung mit postmenopausalen Frauen nach einem kontinuierlich-sequenziellen Therapieschema mit 0,6 mg konjugierten Estrogenen an Tag 1–28 und 5 mg Medrogeston an Tag 15–28 traten bei 5,8 % der Frauen regelmäßige Entzugsblutungen mit einer durchschnittlichen Dauer von 5 Tagen auf. Die Entzugsblutung begann meistens einen Tag vor der letzten Tablette

der Gestagenphase. Durchbruchs- oder Schmierblutungen gab es bei 76 % der Frauen in den ersten 3 Monaten der Therapie und bei 25,9 % im 10. bis 12. Monat der Behandlung. Amenorrhoe (keine Blutung oder Schmierblutung) trat bei 50,5 % der Zyklen im ersten Behandlungsjahr auf.

- Osteoporose-Prävention
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-Kombi-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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Konjugierte Estrogene

Estrogensulfate sind wasserlöslich und werden nach oraler Gabe gut resorbiert. Estrogensulfate zirkulieren als Konjugate. Estron, Equilin (konjugierte und freie Form) und 17 β -Estradiol werden extensiv an Plasmaproteine gebunden. Die Resorption und der Metabolismus der Estrogene kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, wie z. B. Diät, Rauchen und Körpergewicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 2–9 Stunden erreicht. Konjugiertes Estron und Equilin können bis zu 48 Stunden nach Einnahme im Plasma nachgewiesen werden und erreichen nach Absetzen ihre Ausgangswerte innerhalb ei-

ner Woche. Konjugierte Estrogene werden enzymatisch zu 17 β -Estrogenen reduziert und können rekonjugiert werden. Estrogene werden überwiegend renal als Konjugate, insbesondere Glucuronide, ausgeschieden. Hepatisch ausgeschiedene Estrogene können hydrolysiert enterohepatisch rückresorbiert werden.

Eine mit 18 Probandinnen durchgeführte Studie, mit einmaliger oraler Applikation einer Dosis von 0,6 mg konjugierten equinen Estrogenen, ergab die in Abbildung 1 dargestellten Konzentrations-Zeit-Kurven.

Siehe Abbildung 1

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigten Estrogene bereits in relativ geringer Dosierung einen embryonalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Präklinische Daten für konjugierte equine Estrogene aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
mikrokristalline Cellulose/inerte Cellulose, Tricalciumphosphat (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat, Sucrose, Macrogol 4000, Maisstärke, Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Povidon K 25, Talkum, Schellack, Arabisches Gummi, Sucrose, leichtes Magnesiumoxid, Carmellose-Natrium (Ph.Eur.),

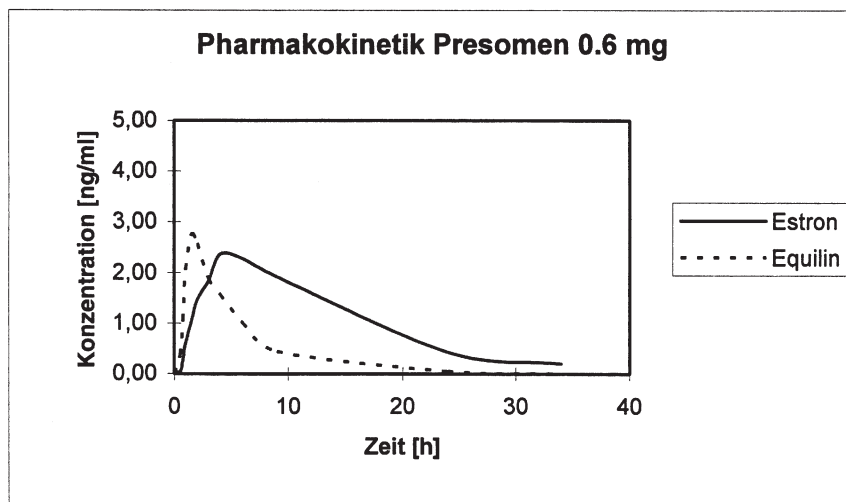


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die in der Studie ermittelten mittleren Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven für die estrogen wirksamen Hauptkomponenten (beide in konjugierter und nicht-konjugierter Form) nach einmaliger Einnahme einer Dosis von 0,6 mg konjugierten equinen Estrogenen.

Presomen® 28/0,3 mg
Presomen® 28/0,6 mg

 **Mylan Healthcare GmbH**

Macrogol 6000, Titandioxid (E171), gebleichtes Wachs, Carnaubawachs

Zusätzliche Farbstoffe für
Presomen 28/0,3 mg:

Lactose-Monohydrat, Eisen(III)-oxid (rotes Eisenoxid) (E172), Eisenoxidhydrat (gelbes Eisenoxid) (E172) und Eisen(II, III)-oxid (schwarzes Eisenoxid) (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparenter PVC/Aluminium-Blisterstreifen

Originalpackung mit:

- 28 überzogenen Tabletten
- 84 (= 3 × 28) überzogenen Tabletten

Unverkäufliches Muster mit:

- 28 überzogenen Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Tel.-Nr.: 0511/6750-2400
Fax-Nr.: 0511/6750-3120
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Presomen 28/0,3 mg:
P 1520

Presomen 28/0,6 mg:
6076262.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Presomen 28/0,3 mg:
05.06.1968

Presomen 28/0,6 mg:
07.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

04/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Hinweis für:

Presomen 28/0,3 mg

Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt