

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Progynova® 1 mg päällystetyt tabletit

Progynova® 2 mg päällystetyt tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Progynova 1 mg tabletti sisältää 1 mg estradiolivaleraattia.

Progynova 2 mg tabletti sisältää 2 mg estradiolivaleraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 47,22 mg (1 mg tableteissa) ja 46,22 mg (2 mg tableteissa) sekä sakkaroosi 33,55mg (1 mg tableteissa) ja 33,98 mg (2 mg tableteissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

Valmisteiden kuvaukset:

Progynova 1 mg tabletti: Beige, pyöreä, kaksoiskupera sokeripäällysteinen tabletti (halkaisija noin 7 mm).

Progynova 2 mg tabletti: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera sokeripäällysteinen tabletti (halkaisija noin 7 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito, kun estrogeenivajauksen oireiden syynä on luonnollinen tai kirurgisesti aiheutettu menopaus.

Osteoporoosin esto postmenopausaalisilla naisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloitus

Jos potilaan kohtu on poistettu, hoito voidaan aloittaa minä tahansa sopivana päivänä.

Jos potilaan kohtua ei ole poistettu ja hänellä on edelleen kuukautiset, Progynova-valmisteen ja progestiinin yhdistelmähoito aloitetaan kuukautisten 1.–5. päivänä (ks. yhdistelmähoito).

Jos potilaalla ei ole kuukautisia, kuukautiset tulevat hyvin harvoin tai potilas on ohittanut menopausin, hoito voidaan aloittaa milloin vain, kun raskaus on suljettu pois.

Niin hoidon aloituksessa kuin jatkohoidossa postmenopausaalisten oireiden hoitoon tulisi käyttää pienintä teholtaan riittävää annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. myös kohta 4.4).

Vaihdettaessa hormonikorvaushoito toisesta valmisteesta Progynova-tabletteihin, on edellinen hoitojakso otettava loppuun ennen siirtymistä Progynova-hoitoon.

Annostus

Jaksottainen hoito: 1 tabletti kerran päivässä 21 päivän ajan, minkä jälkeen pidetään 7 päivän tauko.

Jatkuva hoito: 1 tabletti kerran päivässä jatkuvasti ilman taukoa.

Progynova-valmisteen ja progestiinin yhdistelmähoito: Pelkkää estrogeenihoitoa ei pitäisi antaa naisille, joilla kohtu on tallella. Näille potilaille suositellaan annettavaksi estrogeenin lisäksi progestiinia 10–14 päivän ajan joka 4. viikko (sekventiaalinen yhdistelmähoito) tai joka päivä (jatkuva yhdistelmähoito).

Pediatriset potilaat

Progynova-tabletteja ei saa antaa lapsille ja nuorille.

Iäkkäät potilaat

Saatavilla olevan tiedon perusteella annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen. Yli 65-vuotiaat ks. kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityisesti tutkittu. Progynova-tabletteja ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityisesti tutkittu. Saatavilla olevan tiedon perusteella annoksen muuttaminen tässä potilasryhmässä ei ole tarpeen.

Tabletin unohtaminen

Jos potilas unohtaa ottaa tabletin tavanomaiseen aikaan, hänen tulisi ottaa se 12–24 tunnin sisällä. Jos hoito keskeytyy pidemmäksi aikaa, potilaalle saattaa ilmetä epäsäännöllistä vuotoa.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kera.

Tabletit voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, kunhan ne otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä.

4.3 Vasta-aiheet

Hormonikorvaushoitoa ei tule aloittaa ja valmisteen käyttö tulee lopettaa heti, jos potilaalla esiintyy jokin alla luetelluista tiloista.

- todettu tai aiemmin sairastettu rintasyöpä tai rintasyöpäepäily
- todettu estrogeenista riippuvainen pahanlaatuinen kasvain (kuten endometriumin syöpä) tai sen epäily
- selvittämättömästä syystä johtuva synnyttelinvuoto
- hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- aiemmin sairastettu tai akuutti tromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- todettu trombofiilinen sairaus/tila (esim. C-proteiini-, S-proteiini- tai antitrombiinipuutos, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai äskettäin sairastettu valtimotromboembolinen sairaus (kuten angina pectoris tai sydäninfarkti)

- akuutti tai aiemmin esiintynyt maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Postmenopausaalisten oireiden hoito hormonikorvausvalmisteilla tulisi aloittaa vain, jos oireet haittaavat elämänlaatua. Hoidon riskit ja hyödyt tulisi aina arvioida vuosittain ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kun hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Tulokset hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennenaikaisten vaihdevuosien hoidossa ovat rajallisia. Johtuen nuorempien naisten alhaisesta absoluuttisesta riskistä, voi hyötyjen ja riskien tasapaino näillä naisilla olla suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista ensimmäistä kertaa tai uudelleen, tulisi sekä potilaan henkilökohtainen että sukuanamneesi selvittää. Lääkärintarkastuksessa (johon kuuluu myös gynekologinen tutkimus ja rintojen tutkiminen) tulisi huomioida anamneesi, sekä vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Suositellaan, että potilas käy hoidon aikana säännöllisesti lääkärintarkastuksissa, joiden tiheys ja sisältö harkitaan yksilöllisesti. Potilasta on neuvottava, millaiset muutokset rinnoissa on syytä mainita lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. alla kohta Rintasyöpä). Rintojen tutkimukset, mammografia mukaan lukien, tulee tehdä voimassa olevien hyväksytyjen seulontasuositusten mukaisesti potilaan yksilöllisiä lääketieteellisiä tarpeita vastaten.

Tarkkailua vaativat tilat

Jos potilaalla on parhaillaan tai on ollut joku seuraavista sairauksista ja/tai jos jokin niistä on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, tulisi potilaan tilaa seurata tarkasti, sillä ne voivat uusiutua tai pahentua Progynova-hoidon aikana:

- leiomyooma (kohdun fibroomat) tai endometrioosi
- tromboemolian riskitekijät (ks. alla)
- estrogeenista riippuvaisten kasvainten riskitekijät, kuten rintasyöpä 1. polven sukulaisella
- verenpainetauti
- maksasairaudet (kuten maksan adenooma)
- diabetes mellitus, liittyy siihen verisuonimuutoksia tai ei
- sappikivitauti
- migreeni tai (kova) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus (SLE)
- aikaisempi kohdun limakalvon hyperplasia (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito on keskeytettävä sekä vasta-aiheiden ilmaantuessa että seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan vajaatoiminta
- merkittävä verenpaineen nousu
- ensimmäistä kertaa esiintyvä migreenin tyyppinen päänsärky
- raskaus.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja karsinooma

Pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneilla lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä naisilla, joilla kohtu on tallella. Kohdun limakalvon syöpäriskin lisääntyminen naisilla, jotka käyttävät

vain estrogeenia sisältävää valmistetta, on raportoitu vaihtelevan 2-12-kertaisesti (riippuu hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta) verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeenivalmistetta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi pysyä kohonneena ainakin 10 vuoden ajan.

Progestiinin lisääminen kuukaudessa / kierron (28 vuorokautta) aikana vähintään 12 päivän ajaksi tai jatkuvaksi yhdistelmähoidoksi naisille, joiden kohtu on tallella; suojaa lisääntyneeltä riskiltä, joka liittyy pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon.

Suun kautta otetun 2 mg estradioliannoksen sisältämän progestiinin suojaavaa vaikutusta kohdun limakalvoon ei ole tutkittu.

Ensimmäisinä hoitokuukausina voi esiintyä läpäisyvuotoa ja tiputtelua. Jos läpäisyvuoto tai tiputtelu alkaa hoidon jatkuttua jo jonkin aikaa tai jatkuvat hoidon keskeyttämisestä huolimatta, vuodon syy täytyy selvittää. Pahanlaatuisen sairauden pois sulkeminen voi vaatia endometriumbiopsiaa.

Pelkkä estrogeenihoito saattaa johtaa endometrioosin jäännöspesäkkeiden premaligneihin tai pahanlaatuisiin muutoksiin. Siksi tulisi harkita progestiinin yhdistämistä estrogeenikorvaushoitoon naisilla, joilta kohtu on endometrioosin takia poistettu ja, jos tiedetään, että heillä on jäänteitä endometrioosista.

Rintasyöpä

Kaikki saadut todisteet viittaavat lisääntyneeseen rintasyöpäriskiin naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää ja mahdollisesti myös naisilla, jotka käyttävät pelkkää estrogeenia. Lisääntynyt riski on riippuvainen hormonikorvaushoidon kestosta.

Estrogeenia ja progestiinia sisältävä yhdistelmähoito

Satunnaistetun lumekontrolloidun tutkimuksen (Women's Health Initiative study (WHI)) ja epidemiologisten tutkimusten löydökset olivat yhdenmukaisia rintasyöpäriskin lisääntymisen suhteen naisilla, jotka käyttivät hormonikorvaushoitoon estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää. Riskin lisääntyminen on havaittavissa noin 3 vuoden jälkeen (ks. kohta 4.8).

Pelkkää estrogeenia sisältävä hoito

WHI-tutkimuksessa ei todettu rintasyöpäriskin lisääntymistä pelkkää estrogeenia hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla, joilta kohtu on poistettu. Havainnollisissa tutkimuksissa on raportoitu pieni rintasyöpä-diagnoosien lisääntyminen, joka on huomattavasti pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.8).

Hormonikorvaushoidossa lisääntynyt riski ilmenee 5 vuoden käyttövuoden kuluessa, mutta palaa lähtötasolle muutaman (korkeintaan viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisesta.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeniä ja progestiinia sisältävä yhdistelmähoito, lisää rintarauhasen tiheyttä mammografiakuvissa, mikä saattaa hankaloittaa rintasyövän radiologista toteamista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laaja meta-analyysi epidemiologisista tuloksista esittää hieman lisääntyneen riskin hormonikorvaushoitoa (pelkkä estrogeeni tai estrogeeni-progestiinyhdistelmä) käyttävillä naisilla. Tämä ilmenee 5 vuoden käyttövuoden aikana ja pienenee hoidon loputtua ajan kuluessa.

Eräät muut tutkimukset (mukaan lukien WHI-tutkimus) viittaavat siihen, että yhdistelmähormonikorvaushoitoon voi liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on liitetty 1,3-3-kertainen riski laskimotromboembolian (kuten syvä laskimotukos tai keuhkoembolia) kehittymiseen. Laskimotromboembolian esiintyminen on yleisempää ensimmäisen hoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Potilaalla, jolla on todettu trombofiilinen tila, on lisääntynyt riski saada laskimotromboembolia ja hormonikorvaushoito voi lisätä tätä riskiä. Hormonikorvaushoito on tämän vuoksi vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat estrogeenin käyttö, korkea ikä, suuri kirurginen toimenpide, pitkäaikainen liikkumattomuus, ylipaino ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboembolian välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, ennaltaehkäisevät toimenpiteet on otettava huomioon leikkauksen jälkeisen laskimotromboembolian ehkäisemiseksi. Jos leikkausta seuraa pitkäaikainen immobilisaatio, suositellaan hormonikorvaushoidon tilapäistä keskeyttämistä 4-6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täydellisesti liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole aiemmin ollut laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut laskimotromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen kun seulonnan rajoituksia on pohdittu huolella (vain osa trombofiilisistä häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla). Jos trombofiilinen häiriö todetaan suvussa esiintyväksi tai jos häiriö on 'vaikea' (esim. antitrombiini-, S-proteiini- tai C-proteiinipuutos tai näiden yhdistelmä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen.

Hormonikorvaushoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti naisilla, joilla on pysyvä verenohennuslääkitys.

Hoito on keskeytettävä, jos laskimotromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin havaitessaan tromboembolian oireita (esim. kivulias turvotus jalassa, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista ei ole saatu todisteita, joiden perusteella hormonikorvaushoidolla olisi sydäninfarktilta suojaava vaikutus terveillä tai sepelvaltimotautia sairastavilla naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa (joko estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää tai pelkkää estrogeenia).

Estrogeenia ja progestiinia sisältävä yhdistelmähoito

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman kohonnut yhdistelmäkorvaushoidon aikana. Koska sepelvaltimotaudin absoluuttisen riskin perustaso on vahvasti iästä riippuvainen, yhdistelmähoidosta aiheutuneiden sepelvaltimotautitapausten lukumäärä on hyvin alhainen terveillä, lähellä menopaussia olevilla naisilla, mutta lukumäärä kasvaa iän myötä.

Pelkkää estrogeenia sisältävä hoito

Satunnaistetun kontrolloidun tutkimustiedon perusteella ei havaittu sepelvaltimotaudin riskin kohoamista pelkkä estrogeenia käyttävillä naisilla, joilta kohtu oli poistettu.

Aivoinfarkti

Estrogeenia ja progestiinia sisältävään yhdistelmähoitoon ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy korkeintaan 1,5-kertaisesti lisääntynyt aivoinfarktin riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai

menopausista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen lähtötilanteen riski on kuitenkin vahvasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kohoaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, joten sydämen ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkasti.
- Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata huolellisesti estrogeenikorvaushoidon ja muun hormonikorvaushoidon aikana, koska joissakin harvoissa tapauksissa on estrogeenihoidon aikana todettu haimatulehduksiin johtanutta plasman triglyseridipitoisuuden huomattavaa nousua.
- Estrogeenit lisäävät tyreoglobuliinin (TBG) pitoisuutta, minkä seurauksena kilpirauhashormonin kokonaismäärä verenkierrossa lisääntyy. Tämä on todettavissa proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI), T₄-arvojen (määritys kolonnilla tai radioimmunologisesti) tai T₃-arvojen (määritys radioimmunologisesti) avulla. T₃-resiinin takaisinotto vähenee, mikä heijastaa tyreoglobuliinin kohonnutta määrää. Vapaan T₄:n ja vapaan T₃:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitojaproteiinien, esim. kortikosteroidija sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa kohota ja johtaa vastaavasti verenkierron kohonneisiin kortikosteroidi- ja sukupuolihormoniarvoihin. Vapaat tai biologisesti aktiiviset hormonipitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinin substraatti, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiiini) määrä saattaa lisääntyä.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkinlaista näyttöä on siitä, että naisilla, jotka aloittavat yhdistelmä- tai estrogeenivalmisteen käytön yli 65 vuoden ikäisenä, todennäköisen dementian mahdollisuus lisääntyy.

Tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi tai galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huom: Mahdollisten yhteisvaikutusten havaitsemiseksi samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden määräämistä koskevat tiedot on otettava huomioon.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Progynova-valmisteeseen

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama tehon heikentyminen):

Estrogeenien (ja progestiiniin) metabolia saattaa nopeutua, jos sitä käytetään entsyymijärjestelmiä (erityisesti sytokromi P450) indusoivien lääkkeiden, kuten antikonvulsanttien (esim. barbituraatit, fenytoiini, primidoni, karbamatsepiini) ja infektio lääkkeiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi) ja mahdollisesti myös felbamaatin, griseofulviini, okskarbatsepiinin, topiramaatin sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa. Estrogeenien ja progestiiniin nopeutunut metabolia saattaa heikentää valmisteen terapeuttista vaikutusta ja aiheuttaa muutoksia kohtuverenvuotoihin.

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio on nähtävissä muutamassa viikossa. Hoidon keskeyttämisen jälkeen entsyymi-induktio voi kestää noin 4 viikkoa.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan

Useat HIV-proteasiin estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, mukaan lukien HCV-proteasiin estäjien yhdistelmät, voivat suurentaa tai pienentää estrogeenin

plasmakonsentraatiota. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi mahdollisten yhteisvaikutusten havaitsemiseksi, samanaikaisesti käytettävien HIV- tai HCV-proteasin estäjien määräämistä koskevat tiedot on otettava huomioon.

Lääkeaineet, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiitorit):

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4:n estäjät kuten atsolisieniläkkeet (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli), verapamiili, makrolidit (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemi ja greippimehu voivat lisätä estrogeenin plasmapitoisuutta. Valmisteet, jotka konjugoituvat voimakkaasti (esim. parasetamoli) voivat lisätä estradiolin biologista hyötyosuutta imeytymisen aikana konjugoitumissysteemin kilpailevan inhibition vuoksi.

Yksittäisissä tapauksissa suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin tarve voi muuttua, mikä johtuu vaikutuksista sokerinsietoon.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

Sukupuolihormonien käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriokokeiden arvoihin, mukaan lukien maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintaa kuvaavat biokemialliset parametrit; proteiinien plasmapitoisuudet, esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktio, hiilihdydraattiainevaihdunnan parametrit sekä koagulaatiota ja fibrinolyysiä mittaaviin parametrit. Yleensä muutokset pysyvät normaalien laboratorioarvojen alueella. Lisätietoja, ks. kohta 4.4 Muut tilat.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Progynova-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, valmisteen käyttö on heti lopetettava.

Useimmat epidemiologiset tutkimukset eivät ole tähän mennessä viitanneet siihen, että raskauden aikana tapahtuneella tahattomalla altistuksella olisi teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

Progynova-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu Progynova-valmisteen käyttäjillä.

4.8 Haittavaikutukset

Hormonikorvaushoitoon liittyvistä vakavista haittavaikutuksista on kerrottu myös kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Alla olevassa taulukossa on hormonikorvaushoitoa käyttävillä potilailla raportoidut haittavaikutukset MedDRAn elinjärjestelmien mukaisesti.

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($< 1/1\ 000$)
------------------------	--	--	---

Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet	
Aineenvaihdunta ja ravitus	Painon nousu, painon lasku		
Psyykkiset häiriöt		Masentuneisuus	Ahdistuneisuus, sukupuolisen halun heikkeneminen, sukupuolisen halun lisääntyminen
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Migreeni
Silmät		Näköhäiriöt	Huono piilolasien sietokyky
Sydän		Sydämentykytys	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, pahoinvointi	Ruoansulatushäiriöt	Turvotus, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma, kutina	Erythema nodosum, nokkosihottuma	Hirsutismi, akne
Lihakset, luusto ja sidekudos			Lihaskrampit
Sukupuolielimet ja rinnat	Kohdun/emättimen verenvuoto mukaan lukien tiputtelu	Rintojen kipu, rintojen arkuus	Dysmenorrea, vaginaaristen muutokset, premenstruaalinen oireyhtymä, rintojen suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Edeema	Väsytys

Sopivinta MedDRAn termiä (versio 8.1) on käytetty kuvaamaan reaktiota ja sen synonyymejä ja siihen liittyviä tiloja.

Rintasyöpäriski

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuotta käyttäneillä naisilla raportoitiin yli kaksinkertainen rintasyöpädiagnoosin riski.

Pelkkää estrogeenia käyttävillä naisilla rintasyöpäriski oli huomattavasti pienempi kuin yhdistelmävalmistetta käyttävillä.

Riskitaso on riippuvainen hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Suurimman satunnaistetun lumekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja suurimman epidemiologisen tutkimuksen (MWS) tulokset:

Million Women Study (MWS) -tutkimus – Arvioitu lisääntynyt rintasyövän riski 5 käyttövuoden jälkeen

Ikäjakaus (vuosia)	Lisätapaukset /1000 naista, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa (5 vuotta)*	Riskisuhde ja 95 % CI #	Lisätapaukset /1000 naista, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa 5 vuoden hoidon jälkeen (95 % CI)
		Pelkkää estrogeenia sisältävä hoito	
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* Kehittyneissä maissa sairastettavan rintasyövän keskimääräisen ilmaantuvuuden perusteella
Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, mutta kasvaa hoidon keston jatkuessa. Huomattavaa:

Koska rintasyövän esiintyvyyden taustatiedot vaihtelevat eri EU-maissa, myös rintasyövän lisätapaukset muuttuvat suhteellisesti.

US WHI –tutkimukset - rintasyövän lisääntynyt riski 5 käyttövuoden jälkeen

Ikäjakausma (vuosia)	Ilmaantuvuus /1000 naista lumekontrolloidussa haarassa 5 käyttövuoden jälkeen	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapaukset /1000 naista, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa 5 vuoden hoidon jälkeen (95 % CI)
		Pelkkää estrogeenia sisältävä hoito (konjugoitu estrogeeni)	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6 – 0)*
		Konjugoitu estrogeeni ja medroksiprogesteroniasetaatti yhdistelmähoito ‡	
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0 – 9)
‡ Kun analyysi rajoitettiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ei havaittu merkitsevää riskin lisääntymistä ensimmäisen 5 hoitovuoden aikana. 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa. * WHI-tutkimus naisilla, joilta kohtu on poistettu, mikä ei osoittanut rintasyöpäriskin lisääntymistä			

Kohdun limakalvon syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla kohtu on tallella

Kohdun limakalvon syövän riski naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, on noin 5 jokaista 1000 naista kohti. Pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella naisille, joilla kohtu on tallella, koska se lisää kohdun limakalvon syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Epidemiologisissa tutkimuksissa kohdun limakalvon syövän riskin suureneminen vaihteli estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenihoitoon vähintään 12 päiväksi sykliä kohti voi estää riskin suurenemisen. MWS-tutkimuksessa 5 vuoden yhdistelmähormonikorvaushoito (sekventiaalinen tai jatkuva) ei lisännyt kohdun limakalvon syövän riskiä [RR 1,0 (0,8–1,2)].

Munasarjasyöpä

Estrogeenikorvaushoitoon tai estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon on liittynyt lievästi suurentunut riski munasarjasyövän diagnosointiin (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisesta tutkimuksesta tehdyssä meta-analysissä raportoitiin munasarjasyövän kokonaisriskin hieman lisääntyneen hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla verrattuna naisiin, jotka eivät koskaan olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa (RR 1,43, 95 % CI 1,31–1,56). Iältään 50–54-vuotiailla naisilla, jotka olivat käyttäneet hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, esiintyi noin yksi lisätapaus 2000 käyttäjää kohden. Iältään 50–54-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, diagnosoitiin munasarjasyöpä noin kahdella naisella 2000 naista kohden viiden vuoden aikajaksolla.

Laskimotromboemboliariski

Hormonikorvaushoidon yhteydessä laskimotromboembolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian suhteellinen riski suurenee 1,3–3-kertaiseksi. Tällaisten tapahtumien riski on suurimmillaan hormonihoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

WHI –tutkimukset - laskimotromboemboolian lisääntynyt riski 5 käyttövuoden aikana

Ikäjakausma (vuosia)	Ilmaantuvuus /1000 naista lumekontrolloidussa haarassa 5 käyttövuoden aikana	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapaukset /1000 naista, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa
Suun kautta otettava pelkkää estrogeenia sisältävä hoito*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3 – 10)
Suun kautta otettava estrogeeni-progestiini yhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1 – 13)

* tutkittu naisilla, joilla ei ole kohtua

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman lisääntynyt yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla naisilla (ks. kohta 4.4)

Aivoinfarktiriski

Pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon ja estrogeenia ja progestiinia sisältävään yhdistelmähoitoon liittyy korkeintaan 1,5-kertaisesti lisääntynyt aivoinfarktin riski. Aivoverenvuodon riski ei lisäännä hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta koska riski lähtötilanteessa on vahvasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kohoaa iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI –tutkimukset – aivoinfarktin* lisääntynyt riski 5 käyttövuoden aikana

Ikäjakausma (vuosia)	Ilmaantuvuus /1000 naista lumekontrolloidussa haarassa 5 käyttövuoden aikana	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapaukset /1000 naista, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*eroa aivoinfarktin ja aivoverenvuodon välillä ei tehty

Estrogeenihoidon yhteydessä muita raportoituja haittavaikutuksia:

- sappirakon sairaus
- iho- ja ihonalaiset haitat: maksaläiskät, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulaarinen purppura
- mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua. Joillakin naisilla voi esiintyä läpäisyvuotoja. Erityistä vasta-ainetta ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit; ATC-koodi G03CA03

Estradiolivaleraatti:

Progynova-tablettien sisältämä vaikuttava aine on estradiolivaleriaattia, joka on synteettisen 17 β -estradiolin aihiolääke ja kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa estrogeenituotannon vajetta menopausaalisilla naisilla ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Estrogeenit ehkäisevät luumassan vähenemistä vaihdevuosien tai kohdunpoiston jälkeen.

Tiedot kliinisistä tutkimuksista

Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys

- Vaihdevuosisoireet helpottuivat ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Osteoporoosin ehkäisy

- Menopausiin liittyvälle estrogeenin puutokselle on tyypillistä tavallista nopeampi luuston metabolia ja luumassan väheneminen.
- Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen riippuu annoksen suuruudesta. Suoja on tehokas koko hoidon ajan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla.
- WHI-tutkimuksen ja meta-analysoitujen tutkimusten perusteella pääasiallisesti terveille naisille annettu hormonikorvaushoito (estrogeeni tai estrogeeni-progestiiniyhdistelmä) vähentää lonkan, nikamien ja muiden osteoporoottisten murtumien riskiä. Hormonikorvaushoito saattaa myös estää murtumia naisilla, joiden luun tiheys on alhainen ja/tai joilla on todettu osteoporoosi. Näyttö tästä on kuitenkin suppeampaa.

Progestiinilisen ei ole osoitettu vaikuttavan estrogeenin tehoon hyväksytyissä käyttöaiheissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu estradiolivaleraatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Estradiolivaleraatti, steroidiesteri, hajoaa imeytymisen ja maksan ensikierron aikana estradioliksi ja valeriaanahapoksi. Estradioli metaboloituu samanaikaisesti edelleen muodostaen mm. estronia, estriolia ja estronisulfaattia. Suun kautta otetun estradiolivaleraatin biologinen hyötyosuus on noin 3 %. Ruoka ei vaikuta estradiolin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Estradiolin huippupitoisuus seerumissa (noin 15 pg/ml) saavutetaan 4–9 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. 24 tunnin kuluttua seerumin estradiolipitoisuuden odotetaan laskevan arvoon 8 pg/ml.

Estradioli sitoutuu albumiiniin ja SHBG:iin (sukupuolihormoneja sitova proteiini). Estradiolista 30-40 % sitoutuu SHBG:iin; sitoutumaton fraktio on noin 1–1,5 %.

Estradiolin näennäinen jakautumistilavuus laskimonsisäisen kerta-annon jälkeen on noin 1 l/kg.

Biotransformaatio

Eksogeenisen estradiolivaleraatin esterisidoksen hajoamisen jälkeen lääkeaineen metabolia noudattaa endogeenisen estradiolin metaboliaa. Estradioli metaboloituu pääosin maksassa, mutta myös muualla kuten suolistossa, munuaisissa, luurankolihasissa ja kohde-elimissä. Näissä prosesseissa muodostuu estronia, estriolia, katekoliestrogeeneja sekä näiden yhdisteiden sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteja, jotka ovat kaikki selvästi vähemmän estrogeenisia tai jopa ei-estrogeenisia.

Eliminaatio

Estradiolin kokonaispuhdistuma seerumista laskimonsisäisen kerta-annon jälkeen vaihtelee suuresti ollen 10–30 ml/min/kg. Tietty osuus estradiolin metaboliiteista erittyy sappeen ja läpikäy ns. enterohepaattisen kierron. Lopuksi estradiolin metaboliitit erittyvät pääasiassa sulfaatteina ja glukuronideina virtsaan.

Vakaa tila

Jatkuvan Progynova-tablettien käytön aikana estradiolipitoisuus seerumissa on noin kaksi kertaa korkeampi kuin kerta-annoksen jälkeen. Estradiolin keskimääräinen pitoisuus seerumissa on 15-30 pg/ml. Estradioliin verrattuna estronin, estradiolin vähemmän estrogeenisen metaboliitin, pitoisuus seerumissa on noin 8 kertaa korkeampi ja estronisulfaatin noin 150 kertaa korkeampi. Progynova-hoitoa edeltävät estradioli- ja estronipitoisuudet seerumissa saavutetaan 2–3 vuorokaudessa hoidon lopettamisen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estradiolin toksisuusprofiili on hyvin tunnettu. Valmisteen määrääjälle ei ole muuta relevanttia lisätietoa, kuin ne, jotka on mainittu aiemmissa kohdissa.

Karsinogeenisuus

Toistuvan annostelun systeemistä siedettävyyttä sekä mahdollista tuumorigeenista vaikutusta on tutkittu eläinkokein. Tutkimusten perusteella ei ole esteitä valmisteen käytölle suositelluilla annoksilla. On kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit voivat stimuloida tiettyjen hormoneista riippuvaisten kudosten ja tuumoreiden kasvua.

Embryotoksisuus/teratogeenisuus

Lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella estradiolivaleraatti ei ole teratogeeninen. Koska estradiolivaleraattihoidon aikana ei muodostu ei-fysiologisia estradiolin pitoisuuksia plasmassa, valmiste ei aiheuta riskiä sikiölle.

Mutageenisuus

17 β -estradiolilla tehtyjen *in vitro* ja *in vivo* -tutkimusten perusteella aine ei ole mutageeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin: Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, povidoni 25000, talkki, magnesiumstearaatti

Päällyste (1 mg tabletti): sakkaroosi, povidoni 700 000, makrogoli 6000, kalsimkarbonaatti, talkki, glyseroli (85 %), montaaniglykolivaha, titaanidioksidi(E171), keltainen rautaoksidi (E172) (1 mg tabletti) tai indigokarmiini (E132) (2 mg tabletti).

Päällyste (2 mg tabletti): sakkaroosi, povidoni 700 000, makrogoli 6000, talkki, kalsimkarbonaatti, montaaniglykolivaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot

Progynova 1 mg tabletti:

1 x 28 tablettia ja 3 x 28 tablettia läpipainopakkauksissa (PVC/Alumiini).

100 tablettia lasipurkissa tai 5 x 20 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Alumiini).

Progynova 2 mg tabletti:

1 x 28 tablettia ja 3 x 28 tablettia läpipainopakkauksissa (PVC/Alumiini).

100 tablettia lasipurkissa tai 5 x 20 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Alumiini).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste tulee säilyttää asianmukaisesti ja poissa lasten ulottuvilta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy

Pansiontie 47

20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Progynova 1 mg tabletti: 5836

Progynova 2 mg tabletti: 4881

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Progynova 1 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.8.1969

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.1.2009

Progynova 2 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.8.1967

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2018