

## 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 menopaussi.

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 menopaussin, 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 hoitajakso 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-valmisteesta 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*

Valmisteiden 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*

Valmisteiden 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 ajaksi, potilaalle saattaa ilmetä epäsäännöllistä vuotoa.

### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteeseen 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 valmisteiden 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 trombofiliininen 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 varoimet

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, liittyipä 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 yhdistelmähoitoksi 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

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski on riippuu hoidon kestosta.

#### *Estrogeenia ja progestiinia sisältävä yhdistelmähoito*

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (Women's Health Initiative study (WHI)) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1-4) vuoden käytön jälkeen.

#### *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 pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyyseistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

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-progestiiniyhdistelmä) 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 kg/m<sup>2</sup>), 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 trombofiilistä häiriöstä voidaan tunnistaa seulonnalla). Jos trombofiilinen häiriö todetaan suvussa esiintyvänä 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 verenhennuslääkitys.

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 menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen lähtötilanteen riski on kuitenkin vahvasti

iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kohoaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

### Hepatiitti C

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C-viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviirin/pibrentasviirin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Ks. kohta 4.5.

### Muut tilat

- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, joten sydämen ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkasti.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllistä tai hankinnallista angioödeemaa sairastaville naisille tähän sairauteen liittyviä oireita tai pahentaa niitä.
- 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), T<sub>4</sub>-arvojen (määritys kolonnilla tai radioimmunologisesti) tai T<sub>3</sub>-arvojen (määritys radioimmunologisesti) avulla. T<sub>3</sub>-resiinin takaisinotto vähenee, mikä heijastaa tyreoglobuliinin kohonnutta määrää. Vapaan T<sub>4</sub>:n ja vapaan T<sub>3</sub>: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, alfa<sub>1</sub>-antitrypsiini, seruloplasmiini) 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 laktaasiinpuutos 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 progestiinin) metabolia saattaa nopeutua, jos sitä käytetään entsyymijärjestelmiä (erityisesti sytokromi P450) indusoivien lääkkeiden, kuten antikonvulsanttien (esim. barbituraatit, fenytoiini, primidoni, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi) ja mahdollisesti myös felbamaatin, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatin sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa. Estrogeenien ja progestiinin nopeutunut metabolia saattaa heikentää valmisteiden 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-proteasain estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, mukaan lukien HCV-proteasain 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-proteasain 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

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta. 4.4).

### *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, hiilihydraattineenvaihdunnan 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, valmisteiden käyttö on heti lopetettava.

Useimmat epidemiologiset tutkimukset eivät ole tähän mennessä viitanneet siihen, että raskauden aikana tapahtuneella tahattomalla altistuksella olisi teratogeenisia 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 varoitimet.

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyysoireet	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Painon nousu, painon lasku		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Masentuneisuus	Ahdistuneisuus, sukupuolisen halun heikkeneminen, sukupuolisen halun lisääntyminen
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus	Migreeni
<b>Silmät</b>		Näköhäiriöt	Huono piilolasien sietokyky
<b>Sydän</b>		Sydämentykytys	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatsakipu, pahoinvointi	Ruoansulatushäiriöt	Turvotus, oksentelu
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihottuma, kutina	Erythema nodosum, nokkosihottuma	Hirsutismi, akne
<b>Lihakset, luusto ja sidekudos</b>			Lihaskramppit
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Kohdun/emättimen verenvuoto mukaan lukien tiputtelu	Rintojen kipu, rintojen arkuus	Dysmenorrea, vaginaaristen muutokset, premenstruaalinen oireyhtymä, rintojen suureneminen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		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 käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.

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

Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tukoksiin, on esitetty alla:

### Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

#### Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50-54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0
* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m <sup>2</sup> ) Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

#### Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50-59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8
*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m <sup>2</sup> ) Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

#### US WHI –tutkimukset - rintasyövän lisääntynyt riski 5 käyttövuoden jälkeen

Ikäjakama (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 käyttä 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 hormonihoitoon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

#### **WHI –tutkimukset - laskimotromboembolian lisääntynyt riski 5 käyttövuoden aikana**

Ikäjakaus (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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 $\beta$ -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.
- Estrogeenin vaikutus luun mineraalitiheyteen riippuu annoksen suuruudesta. Suoja on tehokas koko hoidon ajan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömällä 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.

Progestiinilisän 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 tablettien 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-annoksen 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 tuumorien 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 $\beta$ -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, kalsiumkarbonaatti, talkki, glyseroli (85 %), montaaniglykolivaha, titaaniidioksidi(E171), keltainen rautaoksidi (E172).

*Päällyste (2 mg tabletti):* sakkaroosi, povidoni 700 000, makrogoli 6000, talkki, kalsiumkarbonaatti, 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**

22.3.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Progynova 1 mg dragerade tabletter

Progynova 2 mg dragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Progynova 1 mg tablett innehåller 1 mg estradiolvalerat.

Progynova 2 mg tablett innehåller 2 mg estradiolvalerat.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 47,22 mg (1 mg tabletter) och 46,22 mg (2 mg tabletter) samt sackaros 33,55 mg (1 mg tabletter) och 33,98 mg (2 mg tabletter).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, dragerad

*Beskrivning av läkemedlet:*

Progynova 1 mg tablett: Beige, rund, bikonvex sockerdragerad tablett (diameter ca 7 mm).

Progynova 2 mg tablett: Vit, rund, bikonvex sockerdragerad tablett (diameter ca 7 mm).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonersättningsbehandling (HRT) när östrogenbristsymtom orsakas av en naturlig eller kirurgiskt framkallad menopaus.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Behandlingsstart

Om patienten genomgått hysterektomi, kan behandlingen påbörjas vilken dag som helst.

För kvinnor med kvarvarande livmoder och som fortfarande menstruerar, ska kombinationsbehandling med Progynova och progestin påbörjas dag 1–5 av menstruationen (se kombinationsbehandling).

Om patienten inte menstruerar, menstruerar mycket sällan eller har genomgått menopaus, kan behandlingen påbörjas när som helst efter att graviditet har uteslutits.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

När hormonersättningsbehandlingen byts från ett annat preparat till Progynova ska den föregående behandlingscykeln tas till slut innan behandlingen med Progynova påbörjas.

### Dosering

*Sekventiell behandling:* 1 tablett en gång dagligen i 21 dagar följt av 7 dagars paus.

*Kontinuerlig behandling:* 1 tablett en gång dagligen utan avbrott.

*Kombinationsbehandling med Progynova och progestin:* Behandling med enbart östrogen ska inte ges till kvinnor med kvarvarande livmoder. För dessa patienter rekommenderas utöver östrogen progestintillägg under 10–14 dagar var 4:e vecka (sekventiell kombinationsbehandling) eller varje dag (kontinuerlig kombinationsbehandling).

### *Pediatrika patienter*

Progynova tabletter får inte ges till barn och ungdomar.

### *Äldre patienter*

Tillgängliga data tyder inte på att någon dosjustering är nödvändig för äldre patienter. Personer över 65 år, se avsnitt 4.4.

### *Nedsatt leverfunktion*

Användning av läkemedlet hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte specifikt studerats. Progynova får inte användas till patienter som har svår leversjukdom (se avsnitt 4.3).

### *Nedsatt njurfunktion*

Användning av läkemedlet hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte specifikt studerats. Tillgängliga data tyder inte på att någon dosjustering är nödvändig för denna patientgrupp.

### *Glömd tablett*

Om patienten glömmer att ta tablett vid sedvanlig tid, ska hon ta den inom 12–24 timmar. Om behandlingen avbryts under längre tid, kan oregelbundna blödningar förekomma.

### Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med vätska.

Tabletterna kan tas vid vilken tidpunkt som helst på dygnet, förutsatt att de tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

## **4.3 Kontraindikationer**

HRT ska inte påbörjas och behandling med läkemedlet ska avbrytas omedelbart hos patienter med något av följande tillstånd.

- känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- odiagnostiserad genital blödning
- obehandlad endometriehyperplasi
- tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- kända trombofila sjukdomar/tillstånd (t.ex. protein C-, protein S- eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris eller hjärtinfarkt)
- akut eller tidigare leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

- porfyri

#### 4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausal symptom ska HRT endast påbörjas om symptomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

##### Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukdomshistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vilkas frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjukskötare (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Undersökning av bröstet inklusive mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

##### Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noggrant. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Progynova:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus, med eller utan kärlförändringar
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

##### *Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen*

Behandlingen ska avbrytas om kontraindikationer uppträder samt i följande situationer:

- gulsot (ikterus) eller nedsatt leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

##### Endometriehyperplasi och -karcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i

jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av progestin cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel eller kontinuerlig kombinationsbehandling för kvinnor med kvarvarande livmoder, skyddar från den ökade risken associerad med enbart östrogen.

Den skyddande effekten av progestin på livmoderslemhinnan har inte studerats vid orala doser av estradiol 2 mg.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta malignitet.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshärdar. Därför ska tillägg av progestin övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som genomgått hysterektomi pga. endometrios om det finns kvarvarande endometrios.

### Bröstcancer

Den samlade kunskapen tyder på visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och progestin eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

#### *Behandling med kombination av östrogen-progestin*

Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-progestin i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1–4) år (se avsnitt 4.8).

#### *Behandling med enbart östrogen*

WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har rapporterat en liten ökning av risken för att få diagnosen bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestin-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärden beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och progestin, ökar bröstkörteldensiteten i mammografibilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

### Ovarialcancer (äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestin, finns enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avslutad behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-studien, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

### Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är vanligare under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk ytterligare. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt kända riskfaktorer för VTE omfattar användning av östrogener, hög ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, övervikt (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om sambandet mellan åderbräck och VTE.

Som hos alla postoperativa patienter ska förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en operation rekommenderas uppehåll i HRT 4–6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en nära släkting som har haft trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrant övervägande angående dess begränsningar (endast en del av trombofili störningar identifieras genom screening). Om en trombofil störning identifieras i släkten eller om sjukdomen är svår (t.ex. antitrombin-, S-protein- eller C-proteinbrist eller en kombination av dessa) är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför behandling med HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats ska preparatet sättas ut. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på tromboembolism (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

### Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlas med kombinerat östrogen-progestin eller enbart östrogen HRT.

#### *Kombinerad östrogen-progestinbehandling*

Den relativa risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd under kombinerad HRT. Eftersom baslinjen för den absoluta risken för kranskärslsjukdom är starkt kopplad till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av kombinationsbehandling mycket lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

#### *Behandling med enbart östrogen*

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

### Hjärninfarkt

Behandling med kombinerat östrogen-progestin och med enbart östrogen, är associerat med en högst upp till 1,5-faldig ökad risk för hjärninfarkt. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för hjärninfarkt med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för risk för hjärninfarkt är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

## Hepatit C

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

## Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention och patienter med hjärt- och njursvikt ska därför övervakas noggrant.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärrat angioödem.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska noggrant följas upp under behandling med HRT med östrogen och under annan typ av HRT, eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling.
- Östrogener ökar koncentrationen av tyroxinbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbunden jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globuline, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa<sub>1</sub>-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Användning av HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder

Tabletterna innehåller laktos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans eller galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Obs! Produktresumé för andra, samtidigt använda läkemedel ska konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

### Effekter av andra läkemedel på Progynova

*Substanser som ökar clearance hos könshormoner (minskad effekt genom enzyminduktion):*

Metabolismen av östrogener (och progestiner) kan öka vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera enzymsystemet (speciellt cytokrom P450). Exempel på sådana är antiepileptika (t.ex. barbiturater, fenytoin, primidon, karbamazepin) och medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) och möjligen även felbamaf, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramaf och växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och progestin kan vara minskad effekt och ändrad blödningsprofil i livmodern.

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion kan ses inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen fortgå i ytterligare cirka 4 veckor.

#### *Läkemedel med varierande effekt på clearance av könshormoner*

Många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer med HCV-hämmare, kan öka eller minska plasmakoncentrationen av östrogener. Nettoeffekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara av klinisk relevans

Därför ska förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

#### *Substanser som minskar clearance av könshormoner (enzymhämmare):*

Kraftiga eller måttliga CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (t.ex. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin, erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationerna av östrogener.

Läkemedel som konjugerar kraftigt (t.ex. paracetamol) kan öka biotillgängligheten av estradiol under absorptionen på grund av den konkurrerande inhiberingen av konjugeringssystemet.

I enstaka fall kan behovet av orala antidiabetika eller insulin förändras på grund av effekterna på glukostoleransen.

#### Övriga interaktioner

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

#### *Laboratorietester*

Användningen av könshormoner kan påverka resultaten av vissa laborietester, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism samt parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborievärden. För mer information, se avsnitt 4.4 Andra tillstånd.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Progynova får inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under behandlingen, ska behandlingen avbrytas omgående.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter vid oavsiktlig fetal exponering.

### Amning

Progynova får inte användas under amning.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Det har inte utförts studier om läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av Progynova.

#### 4.8 Biverkningar

Allvarliga biverkningar förknippade med användning av hormonersättningsbehandling nämns också i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Tabellen nedan rapporterar biverkningar som har rapporterats hos användare av hormonersättningsbehandling (HRT) enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem.

Organsystem	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $< 1/1\ 000$ )
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner	
Metabolism och nutrition	Viktökning, viktminskning		
Psykiska störningar		Nedstämdhet	Oro, minskad libido, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Migrän
Ögon		Synstörningar	Svårighet att bära kontaktlinser
Hjärtat		Hjärtklappning	
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående	Dyspepsi	Svullnad, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Utslag, pruritus	Erythema nodosum, urtikaria	Hirsutism, akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelkramper
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Uterina/vaginala blödningar inklusive stänklödning	Smärta i bröstet, ömhet i bröstet	Dysmenorré, förändringar i vaginalflytning, premenstruellt syndrom, bröstförstoring
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem	Trötthet

Den lämpligaste MedDRA-termen (version 8.1) har använts för att beskriva reaktionen och dess synonymer och tillhörande tillstånd.

#### Risk för bröstcancer

En över fördubblad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och progestin i mer än 5 år.

Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombinerad HRT-behandling.

Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).

Beräkning av absolut risk baserad på resultaten från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och från den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

## Den största meta-analysen av prospektiva epidemiologiska studier

### Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (ålder 50–54 år)*	Risikkvot	Antalet extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
		HRT med enbart östrogen	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombination östrogen-progestin	
50	13,3	1,6	8,0

\*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
Obs: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

### Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
		HRT med enbart östrogen	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombination östrogen-progestin	
50	26,6	1,8	20,8

\*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
Obs: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

### US WHI-studier - adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebogruppern efter 5 år	Relativ risk (95 % KI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % KI)
		HRT med enbart östrogen (konjugerat östrogen)	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
		Konjugerat östrogen och medroxiprogesteronacetat ‡	
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

‡När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.  
\*WHI-studie med kvinnor som genomgått hysterektomi, ingen ökad risk för bröstcancer påvisades.

### Risken för endometrie-cancer

#### Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie-cancer är ca 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT. För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av HRT med enbart östrogen eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år

Tillägg av progestin till östrogenbehandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien ”Million Women Study” (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (relativ risk på 1,0 (0,8–1,2)).

### Ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestin har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en något förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95 %, KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50–54 år som tagit HRT i 5 år gav detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50–54 år som inte tagit HRT diagnostiserades ungefär 2 av 2 000 kvinnor med ovarialcancer under en femårsperiod.

### Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är som störst under det första året av HRT (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras i tabellen nedan:

#### **WHI-studier - adderad risk för VTE under 5 års användning**

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % KI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
<b>Enbart östrogen (oralt)*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Kombinerat östrogen-progestin (oralt)</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
* studie på kvinnor utan livmoder			

### Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-progestin HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

### Risk för hjärninfarkt

Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-progestin har en högst upp till 1,5-faldig ökad risk för hjärninfarkt. Risken för hjärnblödning är inte ökad under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom risken vid baslinjen är starkt beroende av ålder, ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder hormonersättningsbehandling (se avsnitt 4.4).

#### **WHI-studier – adderad risk för hjärninfarkt\* över 5 års användningstid**

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % KI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)
*ingen differentiering gjordes mellan hjärninfarkt och hjärnblödning			

Andra biverkningar som rapporterats vid östrogenbehandling:

- gallblåsesjukdom

- hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulär purpura
- möjlig demens hos personer över 65 år (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka illamående och kräkningar och genombrottsblödning kan förekomma hos vissa kvinnor. Det finns ingen specifik antidot och behandlingen är symtomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska estrogener; ATC-kod G03CA03**

#### Estradiolvalerat:

Den aktiva substansen i ProgyNova är estradiolvalerat, som är en prodrug för syntetiskt 17 $\beta$ -estradiol och kemiskt och biologiskt identiskt med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor vid menopaus och lindrar menopausala symtom.

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter hysterektomi.

#### Information från kliniska prövningar

##### *Lindring av symtom på östrogenbrist*

- Lindring av menopausala symtom skedde under de första behandlingsveckorna.

##### *Osteoporosprofylax*

- Östrogenbrist vid menopaus är associerad med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan.
- Effekten av östrogen på benmineralinnehållet är dosberoende. Den skyddande effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i samma takt som hos obehandlade kvinnor.
- Resultat från WHI-studien och från metaanalys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-progestin i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg bentäthet och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Progestintillskott har inte visats påverka effekten av östrogen vid godkända indikationer.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Efter oral administrering absorberas estradiolvalerat snabbt och fullständigt. Nedbrytningen av estradiolvalerat, en steroidester, till estradiol och valeriansyra sker under absorption och vid den första passagen genom levern. Estradiol metaboliseras samtidigt, vilket innebär att det bildas estron, estriol och estronsulfat. Efter oral administrering är biotillgängligheten av estradiolvalerat cirka 3 %. Intag av mat påverkar inte biotillgängligheten av estradiol.

### *Distribution*

Maximal serumkoncentration av estradiol (cirka 15 pg/ml) uppnås 4–9 timmar efter intag av tablett. Efter 24 timmar förväntas estradiolnivåerna i serum minska till 8 pg/ml.

Estradiol binder till albumin och till SHBG (könshormonbindande globulin). 30–40 % av estradiol binds till SHBG och den obundna fraktionen är ca 1–1,5 %.

Distributionsvolymen av estradiol efter en intravenös administrering är ca 1 l/kg.

### *Metabolism*

Efter att esterbindningen i exogent estradiolvalerat bryts följer substansens metabolism den av endogent estradiol. Estradiol metaboliseras huvudsakligen i levern men även t.ex. i tarmen, njurarna, skelettmuskulaturen och målorganen. I dessa processer bildas estron, estriol, katekolöstrogener samt sulfat- och glukuronidkonjugat av dessa föreningar, vilka alla är klart mindre östrogena eller till och med icke-östrogena.

### *Eliminering*

Total clearance i serum av estradiol efter intravenös administrering varierar stort och är 10–30 ml/min/kg. En viss del av estradiolmetaboliterna utsöndras via gallan och genomgår en s.k. enterohepatisk cirkulation. Till slut utsöndras estradiolmetaboliterna i urinen huvudsakligen som glukuronider och sulfater.

### *Steady state*

Vid kontinuerlig användning av Progynova tabletter är serumnivåerna av estradiol ungefär två gånger så höga som efter en engångsdos. Den genomsnittliga estradiolkoncentrationen i serum är 15–30 pg/ml. Jämfört med estradiol är koncentrationen av estron, en mindre östrogen metabolit av estradiol, ungefär 8 gånger högre i serum och koncentrationen av estronsulfat 150 gånger högre. 2–3 dygn efter avslutad behandling är serumkoncentrationerna av estradiol och estron nere på samma nivåer som före initiering av behandling med Progynova.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsprofilen för estradiol är väl känd. Det finns ingen annan relevant ytterligare information för forskrivaren än den som nämns i tidigare avsnitt.

### *Karcinogenicitet*

Systemisk tolerabilitet vid upprepad administrering och eventuella tumörframkallande effekter har studerats på djur. På basis av studier finns det inga hinder för användning vid rekommenderade doser. Emellertid ska det beaktas att könssteroider kan stimulera tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

### *Embryotoxicitet/teratogenicitet*

Reproduktionstoxikologiska studier har visat att estradiolvalerat inte är teratogent. Eftersom inga icke-fysiologiska koncentrationer av estradiol i plasma bildas vid behandling med estradiolvalerat, utgör preparatet ingen risk för fostret.

### *Mutagenicitet*

*In vitro*- och *in vivo*-studier med 17 $\beta$ -estradiol visar att substansen inte är mutagent.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Kärna*: Laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon 25000, talk, magnesiumstearat

*Dragering (1 mg tablett)*: sackaros, povidon 700 000, makrogol 6000, kalciumkarbonat, talk, glycerol (85 %), montanglykolvax, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).

*Dragering (2 mg tablett)*: sackaros, povidon 700 000, makrogol 6000, talk, kalciumkarbonat, montanglykolvax.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga kända.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Progynova 1 mg tablett:

1 x 28 tabletter och 3 x 28 tabletter i blister (PVC/Aluminium).

100 tabletter i glasburk eller 5 x 20 tabletter i blister (PVC/Aluminium).

Progynova 2 mg tablett:

1 x 28 tabletter och 3 x 28 tabletter i blister (PVC/Aluminium).

100 tabletter i glasburk eller 5 x 20 tabletter i blister (PVC/Aluminium).

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Förvaras på ett lämpligt sätt och utom räckhåll för barn.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer Oy  
Pansiovägen 47  
20210 Åbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Progynova 1 mg tablett: 5836

Progynova 2 mg tablett: 4881

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Progynova 1 mg tablett

Datum för det första godkännandet: 6.8.1969

Datum för den senaste förnyelsen: 29.1.2009

Progynova 2 mg tablett

Datum för det första godkännandet: 23.8.1967

Datum för den senaste förnyelsen: 29.1.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.3.2022