

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Progynova 1 mg, omhulde tabletten  
Progynova 2 mg, omhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Progynova 1 mg tabletten zijn beige en bevatten 1 mg estradiolvaleraat.  
Progynova 2 mg tabletten zijn wit en bevatten 2 mg estradiolvaleraat.

Hulpstoffen met bekend effect: lactose (45 mg in Progynova 1 mg, 46 mg in Progynova 2 mg) en sacharose (34 mg in Progynova 1 mg, 34 mg in Progynova 2 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.
- Preventie van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen. Progynova dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten die andere producten die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn (zie ook rubriek 4.4).

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van vrouwen boven de 65 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen*

Er zijn twee sterktes beschikbaar, te weten Progynova 1 mg en 2 mg. Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering consequent de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4). Afhankelijk van de klinische respons kan de dosering daarna worden aangepast aan de individuele behoefte. Indien na drie maanden onvoldoende respons optreedt in de vorm van verlichting van de symptomen, kan de dosering verhoogd worden. Indien er sprake is van optreden van symptomen van overdosering (o.a. gevoelige borsten) dient de dosis verlaagd te worden.

### *Preventie van postmenopauzale osteoporose*

Er zijn twee sterktes beschikbaar, te weten Progynova 1 mg en 2 mg. De behandeling dient te beginnen met Progynova 1 mg. Er kan een aanpassing in de dosering plaats vinden door gebruik te maken van Progynova 2 mg.

- Bij vrouwen die geen hormoonsuppletie therapie gebruiken of bij vrouwen die overstappen van een continue gecombineerde hormoonsuppletie therapie, kan de behandeling op elke gewenste dag worden gestart. Bij vrouwen die overstappen van een cyclische of continue sequentiële hormoonsuppletie therapie dient de behandeling te starten op de dag direct na afronding van de voorafgaande cyclus.
- Progynova wordt dagelijks ingenomen volgens het schema zoals hieronder beschreven:

#### *Bij vrouwen met een uterus:*

Bij vrouwen met een intacte uterus dient men de behandeling met Progynova aan te vullen met een therapie met progestagenen om de ontwikkeling van een oestrogeengestimuleerde hyperplasie van het endometrium te voorkomen (zie ook rubriek 4.4).

Twee behandelingschema's kunnen worden toegepast:

#### **Cyclisch:**

21 dagen behandeling, gevolgd door een periode van 7 dagen zonder behandeling. De oestrogeenbehandeling dient per cyclus gedurende 12-14 dagen achtereen met een progestageen te worden gecombineerd. Een onttrekkingsbloeding kan optreden tijdens de behandelingsvrije periode.

#### **Continu sequentieel:**

Het oestrogeen wordt continu toegediend. Per cyclus van 28 dagen wordt elke dag één tablet ingenomen. Binnen elke cyclus van 28 dagen dient de oestrogeenbehandeling gedurende 12-14 dagen achtereen met een progestageen te worden gecombineerd. Een onttrekkingsbloeding kan optreden tijdens de periode dat het oestrogeen wordt gecombineerd met een progestageen. Na een cyclus van 28 dagen begint op de 29<sup>e</sup> dag een nieuwe cyclus van 28 dagen. De behandelingscycli volgen elkaar dus zonder onderbreking op.

#### *Vrouwen zonder uterus:*

Tenzij er een voorgeschiedenis van endometriose bestaat, wordt bij vrouwen zonder uterus de additionele toediening van progestagenen niet aanbevolen.

De tabletten dienen zonder kauwen met wat vloeistof te worden doorgeslikt. Het is niet zo zeer van belang op welk tijdstip van de dag wordt begonnen met de inname, als de tabletten maar dagelijks rond hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Op die manier ontstaat een vast patroon.

In geval een tablet is overgeslagen, wordt aangeraden de tablet zo spoedig mogelijk in te nemen. Als er echter meer dan 12 uur zijn verstreken, wordt aangeraden verder te gaan met de volgende tablet zonder de vergeten tablet alsnog in te nemen. Het vergeten van een tablet kan de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhogen.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### Speciale patiëntenpopulaties

#### **Pediatrische patiënten**

Progynova is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

#### **Geriatrische patiënten**

Er zijn geen gegevens beschikbaar die er op duiden dat een doseringsaanpassing nodig is bij oudere patiënten. Voor vrouwen van 65 jaar en ouder, zie rubriek 4.4.

### **Leverinsufficiëntie**

Progynova is niet specifiek onderzocht in patiënten met leveraandoeningen. Progynova is gecontraïndiceerd in vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

### **Nierinsufficiëntie**

Progynova is niet specifiek onderzocht bij patiënten met nieraandoeningen. De beschikbare gegevens duiden niet op een noodzaak voor doseringsaanpassing in deze groep patiënten.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom
- Aanwezigheid van of verdenking van oestrogeengevoelige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Porfyrie.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met hormoonsuppletie therapie (HST) alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.
- Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen positiever uitpakken dan voor oudere vrouwen.

### Medisch onderzoek / follow-up

- Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch- en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij direct hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie 'Mammacarcinoom' hieronder). Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

### Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

- Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra

gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Progynova, in het bijzonder bij:

- Leiomyomen (uterusfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid)
- Hypertensie
- Leveraandoening (bijvoorbeeld leveradenoom)
- Diabetes Mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische Lupus Erythematodes
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose.

#### Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

Hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Zwangerschap.

#### Endometriumhyperplasie en carcinoom

Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen oestrogenen worden ingenomen. Het rapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van behandelingsduur en oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico ten minste 10 jaar verhoogd.

Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.

Het gebruik van oestrogeenpreparaten kan leiden tot premaligne of maligne degeneratie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden dient toevoeging van progestagenen aan oestrogeensuppletie therapie overwogen te worden bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan indien bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

#### Mammacarcinoom

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

#### HST met een oestrogeen-progestageencombinatie

Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek Women's Health Initiative (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd

risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

#### *HST met alleen oestrogeen*

In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

#### Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom. Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling. Sommige andere studies, waaronder de WHI studie, suggereren dat het gebruik van combinatie-HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

#### Veneuze trombo-embolieën

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST-behandeling dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontraïndiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen voorzorgsmaatregelen te worden overwogen om VTE na chirurgie te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4 tot 6 weken daarvóór met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd).

Als er een trombofiele aandoening is geïdentificeerd die zich onderscheidt van trombose bij familieleden of als de aandoening "ernstig" is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C- deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd.

Bij vrouwen die reeds met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

In geval een VTE zich ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de inname van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts moeten opnemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

### Coronaire hartziekten

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen voor een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die weëen combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie:

Het relatieve risico op coronaire vaatziekten gedurende gecombineerde oestrogeen -progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire vaatziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire vaatziekten ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag in gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Oestrogeenmonotherapie:

In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire vaatziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en oestrogeenmonotherapie gebruikten.

### Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie en oestrogeenmonotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cardiovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

### Hepatitis C

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT)-waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

### Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogeensuppletie of hormoonsuppletie therapie, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasma triglyceriden met pancreatitis tot gevolg.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïd binding globuline (TBG), dat leidt tot een toename van het totaal circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (door kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname

neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinere-nine substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Soms kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een geschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met aanleg voor chloasma dienen tijdens het gebruik van hormoonsuppletie therapie blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden.

Elke tablet Progynova 1 mg bevat 45 mg lactose en 34 mg sacharose. Elke tablet Progynova 2 mg bevat 46 mg lactose en 34 mg sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, sucrase-isomaltase insufficiëntie, galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, die een sacharosevrij of lactosevrij dieet volgen, dienen rekening te houden met deze hoeveelheden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Let op! Controleer de voorschrijfinformatie van geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

##### *Effecten van andere geneesmiddelen op Progynova*

*Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie):*

De metabolisering van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Dit geldt met name voor stoffen die de cytochroom P450-enzymen induceren, zoals anticonvulsiva (bijv. barbituraten, fenytoïne, primidon, carbamazepine) en antibacteriële/antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat, en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het uteriene bloedingspatroon.

Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

### *Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen:*

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, inclusief combinaties met HCV-remmers kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met geslachtshormonen, de plasmaconcentraties van het oestrogeen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen.

### *Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzymremmers):*

Sterke of gematigde CYP3A4-remmers, zoals azool-antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen verhogen.

### Andere interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir) en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

### *Laboratoriumbepalingen*

Het gebruik van geslachtssteroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport)eiwitten zoals corticosteroidbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik. Voor meer informatie zie rubriek 4.4, 'Overige aandoeningen'.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Progynova mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Progynova zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd. Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

### Borstvoeding

Progynova mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruiksters van dit middel zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

## **4.8 Bijwerkingen**



Lijst van bijwerkingen, gerangschikt volgens MedDRA frequentie-conventie en systeemorgaanklasse. De weergegeven tabel is gebaseerd op MedDRA versie 8.2.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen		
	Vaak <1/10, ≥1/100	Soms <1/100, ≥1/1.000	Zelden <1/1.000, ≥1/10.000
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		Overgevoeligheidsreacties	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Gewichtstoename of gewichtsafname		
<b>Psychische stoornissen</b>		Depressieve stemming	Angst, afgenomen of toegenomen libido
<b>Hartaandoeningen</b>		Palpataties	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Migraine
<b>Oogaandoeningen</b>		Visusstoornissen	Contactlens-intolerantie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Buikpijn, misselijkheid	Dyspepsie	Opgeblazen gevoel, braken
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Huiduitslag, pruritus	Erythema nodosum, urticaria	Hirsutisme, acne
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>			Spierkrampen
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Uterus-/vagina-bloeding met spotting	Pijnlijke borsten, gespannen borsten	Dysmenorroe, vaginale afscheiding, pre-menstrueel-achtig syndroom, groter worden van de borsten
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Oedeem	Vermoeidheid

#### Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan vijf jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

**Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken****Geschat extra risico op mammapcarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 5 jaar
<b>HST met alleen oestrogeen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>HST met oestrogeen-progestageencombinatie</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Let op: Aangezien de achtergrondincidentie van mammapcarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammapcarcinoom ook proportioneel anders zijn.

**Geschat extra risico op mammapcarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 10 jaar
<b>HST met alleen oestrogeen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>HST met oestrogeen-progestageencombinatie</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Let op: Aangezien de achtergrondincidentie van mammapcarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammapcarcinoom ook proportioneel anders zijn.

**VS WHI studies – extra risico op mammapcarcinoom na 5 jaar gebruik**

Leeftijdsgroep (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI)	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
<b>CEE oestrogeen mono HST</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
<b>CEE+MPA combinatie oestrogeen-progestageen HST ≠</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

≠ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor de aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan in de niet-gebruiksters.

\* WHI study in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammapcarcinoom werd waargenomen.

Risico op endometriumcarcinoomPostmenopauzale vrouwen met een uterus:

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van oestrogeenmonotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeenmonotherapie en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan oestrogeenmonotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumcarcinoom niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continue) HST (RR van 1,0 (0,8 – 1,2)).

#### Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeenmonotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4). Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

#### Risico op veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3-3 maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

#### **WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik**

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*	Risico ratio en 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
<b>Orale oestrogeen mono HST*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

\* Studie in vrouwen zonder uterus.

#### Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

#### Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeenmonotherapie en combinatie oestrogeen-progestageentherapie wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende gebruik van HST.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

## Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident\* gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijds-groep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

\* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en haemorrhagisch cerebrovasculair accident.

### Andere gerapporteerde bijwerkingen die geassocieerd worden met een oestrogeen/progestageenbehandeling:

- Galblaasaandoeningen;
- Huid- en subcutane aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, vasculaire purpura;
- Mogelijke dementie bij een leeftijd hoger dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).
- Bij vrouwen met erfelijke angio-oedeem kunnen extragene oestrogenen leiden tot exacerbatie van symptomen van angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Na overdosering kunnen misselijkheid en braken optreden en kan zich bij sommige vrouwen een onttrekkingsbloeding voordoen. Er zijn geen speciale antidota; de behandeling dient symptomatisch te zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, ATC-code G03CA03

#### Estradiolvaleraat:

Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17 $\beta$ -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

Oestrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

#### *Informatie uit klinische studies*

Osteoporose-preventie:

- Oestrogeendeficiëntie na de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa.
- Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosis-gerelateerd. Bescherming lijkt effectief te zijn zolang de behandeling voortduurt. Na beëindigen van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan dat bij niet-behandelde vrouwen.
- De WHI studie en meta-analyses van andere studies lieten zien dat gebruik van HST (oestrogeneenpreparaten of combinatiepreparaten) door voornamelijk gezonde vrouwen leidt tot een reductie van het risico op heup-, wervel- en andere osteoporotische fracturen. HST kan mogelijk ook leiden tot preventie van fracturen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of

waarbij osteoporose is vastgesteld, maar de beschikbare gegevens m.b.t. deze patiëntengroep zijn beperkt.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Estradiolvaleraat

#### *Absorptie*

Na orale toediening wordt estradiolvaleraat volledig geabsorbeerd. Tijdens de absorptie en de eerste passage door de lever wordt estradiolvaleraat gesplitst in estradiol en valeraat. Op hetzelfde moment wordt estradiol omgezet in o.a. estron, estriol en estronsulfaat. De absolute biologische beschikbaarheid van estradiol na orale toediening van estradiolvaleraat is 3 tot 6%. Maximale plasmaconcentraties van estradiol van ongeveer 30 pg/ml worden ongeveer 4 tot 8 uur na toediening bereikt. Maximale plasmaconcentraties van estradiol worden ongeveer 2 maal verhoogd bij dagelijks herhaalde toediening. De estradiolconcentratie na herhaalde toediening varieert tussen 30 ( $C_{\min}$ ) en 60 pg/ml ( $C_{\max}$ ), ( $C_{\text{average}}$  is  $\pm 40$  pg/ml).

#### *Distributie*

Ongeveer 99% van de estradiol dosis bindt aan plasma-eiwitten, waarvan ongeveer 60 tot 70% aan albumine en ongeveer 30 tot 40% aan het sex hormoon bindende globuline (SHBG). Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze toediening van estradiol is 1,2 l/kg. Estradiol en daaruit gevormde metabolieten kunnen worden getransporteerd naar moedermelk.

#### *Biotransformatie*

Estradiolvaleraat wordt gesplitst in estradiol en valeraat tijdens de absorptie en/of de eerste passage door de lever. Hierna is de biotransformatie gelijk aan die van endogeen estradiol. Estradiol wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd, maar ook daarbuiten, bijvoorbeeld in de darmen, nieren, skeletspieren en doelorganen. De belangrijkste metabolieten van estradiol zijn estriol, estron, catecholestrogenen alsmede sulfaat en glucuronide conjugaten van estron en estriol, welke aanzienlijk minder oestrogeen zijn of zelfs helemaal geen oestrogene werking hebben. Na herhaalde toediening zijn de maximale plasmaconcentraties van estron ongeveer 8 maal hoger dan die van estradiol en van estronsulfaat zelfs 150 maal hoger. Valeraat wordt snel gemetaboliseerd; na 6 uur is ongeveer 50% als metaboliet uitgescheiden.

#### *Eliminatie*

Ongeveer 60% van de estradioldosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden, waarvan ongeveer 90% in de urine en ongeveer 10% in de faeces. De metabole klaringssnelheid van estradiol varieert sterk tussen de 10 en 30 ml/min/kg. De eliminatie halfwaardetijd van estradiol na orale toediening is ongeveer 24 uur. Een deel van de estradiolmetabolieten wordt uitgescheiden in de gal en ondergaat de zogenaamde entero-hepatische circulatie. Na het stoppen van de orale toediening van estradiolvaleraat worden na 3 tot 4 dagen weer normale estradiol en estron plasmaconcentraties bereikt. Ongeveer 50% van het valeraat wordt binnen 6 uur uitgescheiden.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Progynova 1 mg, omhulde tabletten:*

lactosemonohydraat

maiszetmeel

polyvidon 25 000

talk (E553b)  
magnesiumstearaat (E470b)  
sacharose  
polyvidon 700 000  
macrogol 6000  
calciumcarbonaat  
montanglycolwas  
glycerol 85%  
titaandioxide (E171)  
ijzeroxide geel (E172)

*Progynova 2 mg, omhulde tabletten:*

lactosemonohydraat  
maiszetmeel  
polyvidon 25 000  
talk (E553b)  
magnesiumstearaat (E470b)  
sacharose  
polyvidon 700 000  
macrogol 6000  
calciumcarbonaat  
montanglycolwas

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Primair verpakkingsmateriaal

PVC/Al-blisterverpakking

Handelsvorm

Verpakkingen met 3 blisterverpakkingen à 21 tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer B.V.  
Siriusdreef 36  
2132 WT Hoofddorp

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Progynova 1 mg is ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 05861.  
Progynova 2 mg is ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 05311.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Progynova 1 mg: 16 juli 1969

Progynova 2 mg: 25 augustus 1967

Datum van laatste verlenging:

Progynova 1 mg: 16 juli 2014

Progynova 2 mg: 25 augustus 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 1 augustus 2022