Progynova

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Progynova 1 mg, comprimés enrobés
Progynova 2 mg, comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Progynova 1 mg :
Les comprimés Progynova 1 mg sont beiges et contiennent 1,0 mg de valérate d'estradiol.

Progynova 2 mg :
Les comprimés Progynova 2 mg sont blancs et contiennent 2,0 mg de valérate d'estradiol.

Excipients à effet notoire :
Progynova 1 mg : Chaque comprimé contient 47 mg de lactose (monohydraté) et 34 mg de saccharose.
Progynova 2 mg : Chaque comprimé contient 46 mg de lactose (monohydraté) et 34 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal de substitution (THS) en cas de symptômes de carence œstrogénique chez les femmes ménopausées ou chez les femmes ayant subi une ovariectomie ou une castration radiologique.

Prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée présentant un risque élevé de fractures futures ainsi qu'une intolérance ou une contre-indication à d'autres médicaments approuvés pour la prévention de l'ostéoporose.

Progynova ne peut être utilisé comme moyen de prévention d'une grossesse.

On ne dispose que d'une expérience limitée en ce qui concerne le traitement des femmes de plus de 65 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Comment commencer à prendre Progynova :

Le schéma de traitement se déroule sans interruption.

Adultes, y compris sujets âgés

Si les patientes ont subi une hystérectomie, elles peuvent commencer le traitement à tout moment.

Si la patiente a un utérus intact et a encore ses règles, le traitement par Progynova doit être instauré en association avec un progestatif dans les 5 premiers jours qui suivent les règles (voir rubrique 4.2. Traitement combiné).

Sauf en cas de diagnostic antérieur d'endométriose, il est déconseillé d'administrer un progestatif à des femmes hystérectomisées.

Les patientes en aménorrhée, les patientes ayant des menstruations très rares ou les patientes ménopausées peuvent commencer un traitement combiné à tout moment (voir rubrique 4.2. Traitement combiné) après exclusion de toute grossesse.

Remplacement d'une autre THS (cyclique, séquentielle continue ou combinée continue)
Les femmes qui souhaitent prendre Progynova après un autre THS doivent d'abord terminer leur cycle de traitement en cours avant de commencer Progynova.

- Posologie

Un comprimé beige par jour de Progynova 1 mg
ou
Un comprimé blanc par jour de Progynova 2 mg

- Administration

En cas de traitement continu, les comprimés peuvent être pris sans interruption. Dans le cadre de ce traitement, une nouvelle plaquette sera entamée dès que la première plaquette est terminée.

Traitement combiné

Séquentiel continu :

Chez les femmes ayant un utérus intact, Progynova est administré en continu et un progestatif est habituellement ajouté pendant 12-14 jours (ou plus) lors de chaque cycle de 28 jours.

Continu combiné :

Progynova et un progestatif sont administrés chaque jour sans interruption.

Le médecin doit veiller à ce que la patiente prenne le schéma combiné recommandé de façon régulière et correcte.

Les comprimés seront avalés entiers, avec un peu d'eau.

Le moment auquel les comprimés sont pris n'a aucune importance, mais une fois que la patiente a commencé le traitement, elle devrait le prendre tous les jours à la même heure.

- Comprimés oubliés :

Si la femme oublie de prendre un comprimé, elle doit le prendre le plus rapidement possible. Si plus de 24 heures se sont écoulées, aucun comprimé supplémentaire ne doit être pris. En cas d'oubli de plusieurs comprimés, des saignements peuvent apparaître.

Informations complémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique

L'utilisation de Progynova n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents.

Patients âgés

Aucune donnée n'indique qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez les patients âgés.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Progynova n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Progynova est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'une affection hépatique sévère (voir rubrique 4.3 Contre-indications). Les femmes atteintes d'insuffisance de la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées et en cas de détérioration des marqueurs de la fonction hépatique, l'utilisation du THS doit être arrêtée (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale

Progynova n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Mode d'administration

Voie orale.

Lors de l'instauration et de la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, il convient d'utiliser la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Le traitement hormonal de substitution (THS) ne peut être instauré si la patiente présente l'une des affections ci-dessous. Si l'une des affections apparaît pendant l'utilisation d'un THS, il faut interrompre immédiatement le traitement.

- En cas de grossesse ou d'allaitement (voir rubrique 4.6.)
- Présence, antécédents ou suspicion de cancer du sein ;
- Présence ou suspicion de tumeurs malignes estrogéno-dépendantes (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Saignements vaginaux dont l'origine n'a pas été établie ;
- Hyperplasie endométriale non traitée ;
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux évolutif (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Présence d'affections thrombophiliques (p. ex. déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Accident thromboembolique artériel récent ou évolutif (p. ex. angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à la normalisation des tests hépatiques ;
- Hypertriglycéridémie sévère ;
- Porphyrie ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Concernant le traitement des symptômes post-ménopausiques, le THS ne peut être instauré que pour les symptômes qui influencent négativement la qualité de vie. Dans tous les cas, les risques et les avantages doivent être évalués au moins chaque année et le THS ne sera poursuivi que si les avantages l'emportent sur les risques.

Les données sont limitées concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce. Néanmoins, le risque absolu étant faible chez les femmes jeunes, le rapport risques/bénéfices peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen médical/suivi

Avant de débuter ou de reprendre un traitement hormonal de substitution (THS) après une interruption, il est indispensable de recueillir les antécédents médicaux personnels et familiaux. Un examen physique (y compris un examen gynécologique et un examen des seins) doit être pratiqué en tenant compte de l'anamnèse, des contre-indications et des précautions d'emploi. Pendant la durée du traitement, il est recommandé d'effectuer des examens réguliers, dont la nature et la fréquence seront adaptées à chaque patiente. Les femmes devront être informées du type de modifications au niveau de leurs seins qui doivent les amener à consulter leur médecin ou leur infirmière (voir ci-dessous, rubrique « Cancer du sein »).
Les examens, incluant des moyens d'imagerie appropriés (p. ex. la mammographie), doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur pour les femmes en bonne santé, et adaptés aux besoins cliniques de chaque patiente.

Si la patiente présente l'un des problèmes de santé ou facteurs de risque suivants, il convient d'effectuer une analyse bénéfices/risques individuelle avant d'entamer ou de poursuivre le THS.

Affections nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue antérieurement, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un traitement hormonal précédent, la patiente devra être étroitement surveillée. Il faut tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Progynova, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- Facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous)
- Facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes (p. ex. cancer du sein chez une parente de premier degré)
- Hypertension
- Affections hépatiques (p. ex : adénome hépatique)
- Diabète sucré avec ou sans symptômes vasculaires
- Cholélithiase
- Migraine ou de céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- Épilepsie
- Asthme
- Otospongiose

Motifs imposant l'arrêt immédiat du traitement :

L'hormonothérapie substitutive doit être arrêtée immédiatement en cas de découverte d'une contre-indication et dans les situations suivantes :

- Ictère ou aggravation de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la tension artérielle
- Première apparition de céphalées de type migraine
- Grossesse

Chez les femmes qui présentent une association de facteurs de risque ou un facteur de risque individuel de gravité supérieure, il convient de tenir compte de l'augmentation éventuelle du risque synergique de thrombose. Cette élévation du risque peut être plus importante que le risque cumulatif de facteurs. Le THS ne sera pas prescrit en cas d'évaluation négative du rapport bénéfices/risques.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

L'utilisation prolongée d'œstrogènes sans l'ajout de progestatifs accroît le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie.
On rapporte que le risque de cancer de l'endomètre est 2 à 12 fois plus élevé chez les utilisatrices de préparations d'œstrogènes que chez les non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la posologie d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, l'utilisation d'un traitement oestroprogestatif combiné continu protège contre ce risque supplémentaire lié aux préparations d'œstrogènes.

Pour les doses orales d'œstradiol > 2 mg, les œstrogènes conjugués équins > 0,625 mg et les dispositifs transdermiques > 50 µg/jour, la sécurité endométriale des progestatifs associés n'a pas été démontrée.

Des saignements intermenstruels et du spotting peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si les saignements ou le spotting ne surviennent qu'après une certaine durée de traitement, ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, des examens complémentaires sont indiqués. Ces examens peuvent inclure la pratique d'une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Une monothérapie par œstrogènes peut induire une transformation prémaligne ou maligne des foyers d'endométriose résiduels. Par conséquent, il convient d'envisager l'ajout de progestatifs à une thérapie substitutive par œstrogènes chez les femmes ayant subi une hystérectomie après une endométriose, si l'on sait que des foyers d'endométriose résiduels sont présents.

Cancer du seinCarcinome des glandes mammaires

Les résultats des recherches cliniques montrent un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement oestroprogestatif, ou chez celles prenant un THS à base d'oestrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

THS œstroprogestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS oestroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

THS à base d'œstrogène seul

- L'étude WHI n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie utilisant un THS à base d'œstrogènes seuls. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Le THS, et en particulier les préparations combinées à base d'œstrogène-progestatif, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut perturber la détection radiologique du cancer du sein.

Carcinome ovarien

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.
Les données épidémiologiques issues d'une vaste méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes sous THS à base d'estrogène seul ou sous THS combiné estroprogestatif. Ce risque devient apparent dans les 5 ans d'utilisation et diminue au fil du temps après l'arrêt du traitement.
Certaines autres études, dont l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation d'un THS combiné peut être associée à un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

Thromboembolies veineuses

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Le risque de ces incidents est plus élevé pendant la première année du THS que par la suite (voir rubrique 4.8).

Les patientes ayant des antécédents de TEV ou une affection thrombophilique connue présentent un risque accru de TEV. Le THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est dès lors contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV sont l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, une chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (BMI > 30 kg/m^2), la grossesse/le post-partum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel joué par la présence de varices dans la survenue de la TEV.

Comme c'est le cas chez tous les patients en phase postopératoire, envisager la prise de mesures prophylactiques pour prévenir la survenue d'une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée fait suite à une chirurgie élective, il est recommandé d'arrêter le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne doit être réinstauré que lorsque la patiente a retrouvé une mobilité complète.

Chez les femmes n'ayant aucun antécédent de TEV, mais ayant un parent de premier degré avec des antécédents de thrombose durant le jeune âge, un dépistage peut être proposé après une consultation soigneuse pour en définir les limitations (car seule une partie des affections thrombophiliques sont identifiées par le dépistage). Si l'on identifie une affection thrombophilique se distinguant d'une thrombose chez des membres de la famille, ou si l'affection est « sévère » (p. ex. déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de ces affections), le THS est contre-indiqué.

Les femmes déjà traitées par des anticoagulants doivent faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices du traitement.

Si une TEV apparaît pendant le traitement, arrêter la prise du médicament. Informer les patientes de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'éventuels symptômes thromboemboliques (par exemple gonflement douloureux d'une jambe, douleur brutale dans la poitrine, dyspnée).

Cardiopathies coronariennes

Il n'existe aucune donnée issue d'études contrôlées randomisées concernant un effet protecteur contre l'infarctus du myocarde, chez les femmes avec ou sans coronaropathie préalable ayant reçu un THS combiné oestroprogestatif ou un THS à base d'œstrogènes seuls.

Traitement œstroprogestatif combiné
Le risque relatif de maladies coronariennes pendant l'utilisation d'un THS œstroprogestatif est légèrement accru. Le risque absolu initial de maladies coronariennes étant fortement lié à l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladies coronariennes découlant de l'utilisation d'un THS œstroprogestatif est très faible chez les femmes saines récemment ménopausées. Mais ce nombre augmentera avec l'âge.

Traitement à base d'œstrogène seul
Des données issues d'études randomisées contrôlées n'ont révélé aucun risque accru de coronaropathie chez les femmes ayant subi une hystérectomie et ayant reçu un traitement à base d'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement combiné oestroprogestatif et la monothérapie d'œstrogènes sont associés à un risque jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne se modifie pas avec l'âge ni avec le délai écoulé depuis la ménopause. Néanmoins, étant donné qu'à l'état basal, le risque absolu d'accident vasculaire cérébral (AVC) dépend fortement de l'âge, le risque global d'AVC augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS (voir rubrique 4.8).

Tumeurs du foie

Lors de l'utilisation de substances hormonales telles que celles contenues dans Progynova, on a observé dans de rares cas des tumeurs bénignes du foie, et plus rarement encore des tumeurs malignes du foie. Dans certains cas exceptionnels, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. En cas de survenue de troubles épigastriques graves, d'une hypertrophie hépatique ou de signes

d'hémorragies intraabdominales, le diagnostic différentiel devra comprendre l'éventualité d'une tumeur hépatique.

En cas d'anomalies non sévères de la fonction hépatique, y compris d'hyperbilirubinémie, (notamment syndrome de Dubin-Johnson ou maladie de Rotor), un suivi étroit s'impose et les paramètres de la fonction hépatique doivent être contrôlés régulièrement. Si des anomalies de la fonction hépatique surviennent, il y a lieu d'arrêter l'utilisation du THS.

Affections de la vésicule biliaire

Les œstrogènes peuvent accroître la lithogénicité de la bile. Certaines femmes sont prédisposées à développer cette affection au cours d'une œstrogénothérapie.

Hépatite C
Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse suivante : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

Autres affections

Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique. Par conséquent, les patientes présentant une diminution de la fonction cardiaque ou rénale doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate. Les patientes atteintes d'une insuffisance rénale terminale doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, car les taux circulants des substances actives de Progynova sont supposés augmenter chez ces patientes.

Aucun lien de causalité général n'a été mis en évidence entre l'utilisation d'un THS et le développement d'une hypertension clinique. Une légère augmentation de la tension artérielle a été rapportée chez les femmes sous THS, mais les augmentations cliniquement significatives sont rares. Néanmoins, si une patiente développe une hypertension cliniquement significative sous THS, il faut envisager l'arrêt de la thérapie.

Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant l'œstrogénothérapie substitutive ; de fait, chez ces patientes, on a observé dans de rares cas une augmentation importante des triglycérides plasmatiques conduisant à une pancréatite.

Les œstrogènes induisent une augmentation des taux de TBG (thyroid binding globulin), qui conduit à une élévation des taux circulants des hormones thyroïdiennes, mesurés par l'iode lié aux protéines (protein-bound iodine), des taux de T4 (mesurés sur colonne ou par dosage radio-immunologique) ou des taux de T3 (mesurés par dosage radio-immunologique). L'absorption de la T3-résine est diminuée suite à l'augmentation des taux de TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin ou globuline liant les hormones sexuelles) peuvent également être accrus, entraînant, respectivement, une augmentation des taux sanguins de corticostéroïdes et d'hormones sexuelles. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine et céruloplasmine).

Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des éléments indiquent un risque accru de suspicion de démence chez les femmes qui commencent à prendre en continu un THS combiné ou une monothérapie d'œstrogènes après l'âge de 65 ans. On ne sait pas si ces résultats s'appliquent également aux femmes ménopausées plus jeunes.

Bien que les THS puissent influencer la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'est généralement pas nécessaire de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques sous THS. Toutefois, les diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant un THS.

Certaines patientes sous THS peuvent développer des symptômes indésirables favorisés par l'instabilité œstrogénique, tels que des saignements utérins anormaux. Si des saignements utérins fréquents ou persistants sont observés pendant la thérapie, il convient de pratiquer un examen de l'endomètre.

Les fibromes utérins (myomes) peuvent augmenter de volume sous l'effet des œstrogènes. Si c'est le cas, il y a lieu d'arrêter le traitement.

En cas de récidive d'une endométriose pendant la thérapie, il est recommandé de mettre fin à celle-ci.

Si la patiente présente un prolactinome, une surveillance médicale stricte (incluant une mesure périodique des taux de prolactine) s'impose.

Un chloasma peut survenir dans des cas isolés, principalement chez les femmes présentant un chloasma gravidarum. Les femmes exposées à un risque de chloasma doivent éviter toute exposition au soleil ou aux rayons UV pendant la prise d'un THS.

Les affections ci-dessous ont été rapportées sous THS ou peuvent s'aggraver sous l'effet d'un THS. Bien qu'aucun lien de causalité avec le THS n'ait été prouvé, les femmes atteintes de ces affections et traitées par THS doivent être étroitement surveillées :

- Anomalies mammaires bénignes
- Porphyrie
- Lupus érythémateux disséminé
- Chorée mineure

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne devraient pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du

galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Remarque : les informations de prescription des produits concomitants doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur Progynova

Molécules augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité des THS par induction enzymatique), p.ex. :

Le métabolisme des œstrogènes [et des progestatifs] peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances connues comme des inducteurs des enzymes responsables de la métabolisation des médicaments, spécifiquement des enzymes du cytochrome P450, tels que les antiépileptiques (par exemple les barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz) et éventuellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (hypericum perforatum).

Sur le plan clinique, un métabolisme accru des œstrogènes et des progestatifs peut entraîner un effet réduit et des modifications des saignements utérins.

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les quelques semaines qui suivent. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant 4 semaines environ.

Molécules ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles:
Lorsqu'elles sont administrées conjointement à des hormones sexuelles, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques des estrogènes. L'effet net de ces modifications peut se révéler cliniquement pertinent dans certains cas.
C'est pourquoi il convient de consulter les informations de prescription des produits concomitants contre le VIH/VHC pour connaître les interactions éventuelles et les recommandations qui y sont associées.

Molécules diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques):
Les inhibiteurs puissants ou modérés du cytochrome P3A4 comme les antifongiques azolés (par exemple : fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple : clarithromycine, erythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques d'estrogènes.

Les substances qui subissent une certaine fixation (p. ex. paracétamol) peuvent accroître la biodisponibilité de l'estradiol par l'inhibition compétitive du système de conjugaison durant l'absorption.

Dans certains cas individuels, le besoin en antidiabétiques oraux ou en insuline peut se modifier suite à l'effet exercé sur la tolérance au glucose.

Effets d'un THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de la lamotrigine lorsqu'ils sont co-administrés en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises d'épilepsie. Bien que l'interaction potentielle entre l'hormonothérapie substitutive et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on peut s'attendre à ce qu'une interaction similaire existe. Ceci peut conduire à une réduction du contrôle des crises d'épilepsie chez les femmes prenant les deux médicaments de façon concomitante.

Autres interactions

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combines.
Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'une transaminase (ALAT) au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des contraceptifs hormonaux combinés. De plus, des taux accrus d'ALAT ont également été observés avec le glécaprévir/pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés.

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol.
Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse suivante : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

Interactions avec les tests de laboratoire

L'utilisation d'hormones sexuelles peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques des protéines porteuses telles que la CBG (corticosteroid binding globuline) ainsi que les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de coagulation et la fibrinolyse. Ces modifications restent généralement dans une fourchette normale. Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.4 «Autres affections».

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

1. Pour les femmes sans utérus :
Sans objet.

2. Indications pour les femmes ayant un utérus intact :
Progynova est contre-indiqué pendant la grossesse. La survenue d'une grossesse au cours du traitement par Progynova impose l'arrêt immédiat du traitement.

À ce jour, la plupart des études épidémiologiques évaluant les effets de l'exposition fœtale accidentelle aux œstrogènes n'ont mis en évidence aucun effet tératogène ou fœtotoxique.

Allaitement :

Progynova est contre-indiqué pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet n'a été observé sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de Progynova.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sévères associés à l'utilisation d'un THS sont mentionnés à la rubrique 4.4 **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.**

Les effets indésirables mentionnés par les utilisatrices de THS sont présentés dans le tableau ci-dessous selon les classes de systèmes d'organes de la terminologie MedDRA (CSO MedDRA).

Classes de systèmes d'organes	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids ou perte de poids		
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Anxiété, diminution de la libido ou augmentation de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements	Migraines
Affections oculaires		Troubles de la vision	Intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques		Palpitations cardiaques	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées	Dyspepsie	Sensation de ballonnement, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée, prurit	Érythème noueux, urticaire	Hirsutisme, acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Hémorragies utérines/vaginales, y compris spotting	Douleur ou sensibilité au niveau des seins	Dysménorrhée, sécrétions vaginales, syndrome prémenstruel, augmentation du volume des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdèmes	Fatigue

Le terme MedDRA le plus adéquat est utilisé pour décrire un effet indésirable déterminé, ses synonymes et les affections apparentées.

Angio-œdème héréditaire
Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angio-œdème (voir rubrique 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Risque de cancer du sein

- On rapporte un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de cancer du sein chez les femmes ayant utilisé un THS oestroprogestatif combiné pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'oestrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations oestroprogestatives.
- Le degré de risque dépend de la durée de l'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives
Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
		THS par oestrogènes seuls	
50	13,3	1,2	2,7
		Association œstroprogestative	
50	13,3	1,6	8,0

***** Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2).
Remarque: étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
		THS par oestrogènes seuls	
50	26,6	1,3	7,1
		Association œstroprogestative	
50	26,6	1,8	20,8

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)
Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Études WHI US – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Groupe d'âge (années)	Incidence par 1 000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif & IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
		THS à base de CEE oestrogènes seuls	
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) [a]
		CEE+MPA, THS à base d'œstrogène & progestatif [b]	
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

a L'étude WHI réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein.
b Si l'analyse était limitée aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant le début de l'étude, aucun risque accru n'était observé pendant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées n'ayant pas subi d'hystérectomie

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 par 1 000 femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie et n'utilisant aucun THS. Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, l'utilisation d'une monothérapie d'œstrogènes est déconseillée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4). En fonction de la durée de l'utilisation de la monothérapie d'œstrogènes et de la posologie d'œstrogènes utilisée, au cours des études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre variait entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires sur 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif à une monothérapie d'œstrogènes pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir ce risque accru. Au cours de l'étude MWS, l'utilisation d'un THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans n'augmentait pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de carcinome ovarien

L'utilisation d'une monothérapie d'œstrogènes ou d'un THS combiné oestroprogestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques met en évidence une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant actuellement un THS par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THS (RR 1,43, IC à 95 % 1,31 – 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui prennent un THS pendant 5 ans, le risque est d'environ 1 cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un cancer de l'ovaire sera diagnostiqué chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Le risque de ces incidents est plus élevé pendant la première année du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Études WHI – Risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d'utilisation			
Groupe d'âge (années)	**Incidence par 1 000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans [a]**	**Risque relatif & IC à 95 %**	**Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS**
		THS Monothérapie d'œstrogènes par voie orale [a]	
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
		THS combiné oestroprogestatif par voie orale	
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

a Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie.

Risque de cardiopathie ischémique

Le risque de cardiopathie ischémique est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS oestroprogestatif combiné âgées de plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'une monothérapie d'œstrogènes ou d'une thérapie combinée oestroprogestative est associée à un risque relatif jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'à la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les utilisatrices d'un THS, voir rubrique 4.4.

Études WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique[a] sur une période de 5 ans d'utilisation			
Groupe d'âge (années)	**Incidence par 1 000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans**	**Risque relatif & IC à 95 %**	**Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans**
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

a Aucune distinction n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

Les autres effets indésirables associés à un traitement par œstrogène/progestatif sont :

- Affections de la vésicule biliaire
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux; purpura vasculaire
- Démence possible chez les patients de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage peut provoquer des nausées, des vomissements et, chez certaines femmes, une hémorragie de privation. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : œstrogènes, code ATC : G03CA03.

Valérate d'estradiol :

La substance active valérate d'estradiol, un produit de la 17ß-estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et atténue les symptômes ménopausiques. Les œstrogènes préviennent la perte de masse osseuse induite par la ménopause ou l'ovariectomie.

L'utilisation de Progynova n'inhibe pas l'ovulation et n'a quasi aucune influence sur la production hormonale endogène.

Informations émanant d'études cliniques :

Réduction des symptômes de carence œstrogénique et des saignements

- Pendant le climatère, la diminution progressive – jusqu'à la cessation – de la sécrétion ovarienne d'œstradiol peut entraîner une instabilité de la thermorégulation, provoquant des bouffées de chaleur associées à des troubles du sommeil et à une hypersudation, et l'atrophie urogénital avec des symptômes de sécheresse vaginale, dyspareunie et incontinence urinaire. Les autres symptômes du syndrome climatérique, moins spécifiques mais souvent signalés incluent : douleurs angineuses, palpitations, irritabilité, nervosité, manque d'énergie, difficultés de concentration, pertes de mémoire, baisse de libido et douleurs articulaires et musculaires. Le THS soulage un bon nombre de ces symptômes liés à un déficit d'œstradiol chez la femme ménopausée.
- Le THS a un effet positif sur la teneur en collagène de la peau et sur l'épaisseur de la peau, et peut retarder la formation des rides.
- Les symptômes ménopausiques ont été atténués au cours des premières semaines de traitement.
- L'association d'un progestatif à un schéma substitutif des œstrogènes pendant au moins 10 jours par cycle, comme c'est le cas de Progynova, réduit le risque d'hyperplasie endométriale et le risque associé d'adénocarcinome chez les femmes non hystérectomisées. Rien n'indique que l'association d'un progestatif à un schéma substitutif des œstrogènes altère l'efficacité de l'œstrogène dans ses indications approuvées.

Prévention de l'ostéoporose

La carence œstrogénique survenant durant la ménopause est associée à une augmentation du renouvellement osseux et à une diminution de la masse osseuse. Le THS réduit la résorption osseuse et retarde ou arrête la perte de masse osseuse consécutive à la ménopause. Rien n'indique que le THS restaure la masse osseuse antérieure à la ménopause.
L'effet des œstrogènes sur la densité osseuse dépend de la dose. La protection est efficace tant que le traitement est maintenu. Après la fin du THS, la masse osseuse diminue à un rythme identique à celui observé chez les femmes non traitées.

Des données probantes issues de l'étude WHI et des méta-analyses indiquent que le THS (seule ou associée à un progestatif) administré à des femmes essentiellement en bonne santé permet de réduire le risque de fractures de la hanche, de la colonne vertébrale ainsi que d'autres fractures ostéoporotiques. Le THS peut également prévenir les fractures chez les femmes présentant une faible densité osseuse et / ou une ostéoporose avérée, mais les données probantes à cet égard sont encore limitées.

Des études observationnelles et l'étude WHI sur l'association d'estrogènes conjugués équins (ECE) et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) suggèrent une réduction de la morbidité par cancer du côlon chez les femmes ménopausées sous THS. L'étude WHI sur l'utilisation d'ECE seuls n'a pas observé de réduction du risque. On ignore si ces résultats peuvent être étendus à d'autres préparations de THS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption

Le valérate d'estradiol est absorbé rapidement et entièrement. Au cours de l'absorption et lors du premier passage hépatique, l'ester stéroïde est scindé en estradiol et acide valérique. Parallèlement, l'estradiol est largement métabolisé, p.ex. en estrone, oestriol et sulfate d'estrone. Seulement 3% de l'estradiol est biologiquement disponible après l'administration orale de valérate d'estradiol. La prise d'aliments n'influence pas la biodisponibilité de l'estradiol.

- Distribution

Les taux sériques maximaux d'estradiol (environ 15 pg/ml (ou 30 pg/ml) sont généralement atteints 4 à 9 heures après la prise du comprimé. 24 heures après la prise du comprimé, les concentrations baissent jusqu'à environ 8 pg/ml (soit 15 pg/ml). L'estradiol se lie à l'albumine et à la globuline fixant les hormones sexuelles (SHBG). La fraction d'estradiol sérique libre s'élève à environ 1-1,5% et la fraction liée de la SHBG est de l'ordre de 30 à 40%.

Après une administration intraveineuse unique, le volume de distribution apparent de l'estradiol s'élève à environ 1 l/kg.

- Biotransformation

Après la scission de l'ester du valérate d'estradiol administré par voie exogène, le métabolisme du médicament suit la voie de biotransformation de l'estradiol endogène. L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie, mais aussi par voie extrahépatique, p. ex. dans les intestins, les reins, les muscles squelettiques et les organes cibles. Ces processus comprennent la formation d'estrone, d'oestriol, de catéchol-œstrogènes et de conjugués de sulfate et de glucuronide de ces composés, qui sont tous clairement moins œstrogéniques, ou ne sont même pas des œstrogènes.

- Élimination

La clairance sérique totale de l'estradiol après une administration intraveineuse unique présente une forte variabilité dans la fourchette de 10 à 30 ml/min/kg. Une certaine fraction des métabolites de l'estradiol est excrétée par voie biliaire et subit une circulation entérohépatique. Au final, les métabolites d'estradiol sont principalement excrétés dans les urines sous la forme de sulfates et de glucuronides.

- Conditions d'équilibre

Par rapport à une dose unique, des taux sériques d'estradiol deux fois plus élevés sont attendus après l'administration de doses multiples. La concentration d'estradiol varie en moyenne de 15 (ou 30) pg/ml (taux minimaux) à 30 (ou 60) pg/ml (taux maximaux). L'estrone, un métabolite moins œstrogénique, atteint des concentrations sériques environ 8 fois plus élevées et le sulfate d'estrone atteint des concentrations sériques environ 150 fois plus élevées. Après l'arrêt du traitement, les taux d'estradiol et d'estrone sont ramenés dans un délai de 2 à 3 jours aux taux observés avant le traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

- Carcinogénicité

Les résultats d'études de toxicologie en administration répétée, y compris des études de tumorigénicité, ne mettent pas en évidence de risque spécifique lié à l'utilisation humaine. Toutefois, il est apparu clairement que les hormones sexuelles peuvent accélérer le développement de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

- Embryotoxicité / tératogénicité.

Les études de toxicité sur la reproduction menées avec le valérate d'estradiol n'ont pas révélé de potentiel tératogène. Étant donné que la prise de valérate d'estradiol n'induit pas de concentrations plasmatiques non physiologiques d'estradiol, la prise de la préparation n'est associée à aucun risque accru pour le fœtus.

- Mutagénicité

Les études menées *in vitro* et *in vivo* avec le 17β-estradiol n'ont pas révélé de potentiel mutagène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Polyvidone 25000
Talc
Stéarate de magnésium
Saccharose
Polyvidone 700000
Macrogol 6000
Carbonate de calcium
Cire de montaneglycol (Cera E)

Dans Progynova 1 mg : glycérol 85%, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Aucune

6.3 Durée de conservation

5 ans

La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué sur l'emballage extérieur après EXP.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés Progynova sont conditionnés dans des boîtes de plaquettes en PVC/Al avec calendrier.

Progynova 1 mg & Progynova 2 mg :

Emballages de : 1 x 28 comprimés
3 x 28 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique:	Progynova 1 mg : BE223255		
	Progynova 2 mg : BE223264		
Luxembourg:	Progynova 1 mg:	1995073236	
		1x 28	0705019
		3x 28	0328462
	Progynova 2 mg:	1995073237	
		1x 28	0705005
		3x 28	0328476

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :7 mai 2001
Date de dernier renouvellement :15 janvier 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2025