1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Progynova 1 mg :
Progynova 1 mg tabletten zijn beige en bevatten 1,0 mg estradiolvaleraat.

Progynova 2 mg :
Progynova 2 mg tabletten zijn wit en bevatten 2,0 mg estradiolvaleraat.

Hulpstoffen met bekend effect:
Progynova 1 mg: Elke tablet bevat 47 mg lactose (als monohydraat) en 34 mg sucrose.
Progynova 2 mg: Elke tablet bevat 46 mg lactose (als monohydraat) en 34 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsuppletietherapie (HST) bij symptomen van estrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen of bij vrouwen na ovariëctomie of castratie door bestraling.

Preventie van osteoporose bij post-menopauzale vrouwen met een hoog risico van toekomstige breuken die een intolerantie of een contra-indicatie vertonen voor andere geneesmiddelen goedgekeurd voor de preventie van osteoporose.

Progynova is geen middel om zwangerschap te voorkomen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Hoe beginnen met Progynova:

Het behandelingschema verloopt zonder onderbreking.

Volwassenen, inclusief ouderen

Wanneer de patiënten een hysterectomie ondergaan hebben, kunnen zij op elk ogenblik de behandeling starten.

Indien de patiënte een intacte uterus heeft en nog steeds menstrueert dient de behandeling met Progynova in combinatie met een progestageen begonnen te worden binnen de eerste 5 dagen van de menstruatie (zie rubriek: 4.2. Combinatietherapie).

Tenzij er een vroegere diagnose van endometriose gesteld is, wordt niet aangeraden een progestageen aan gehysterectomiseerde vrouwen toe te dienen.

Patiënten in amenorree of met menstruaties die zeer zeldzaam zijn of patiënten die postmenopauzaal zijn, mogen op elk ogenblik een combinatietherapie (zie rubriek: 4.2. Combinatietherapie) starten, op voorwaarde dat zwangerschap is uitgesloten.

Omschakeling van een andere HST (cyclisch, continu sequentieel of continu gecombineerd)
Vrouwen die wensen om te schakelen van een andere HST therapie dienen eerst hun huidige therapiecyclus te voltooien voor er begonnen wordt met Progynova.

- Dosering

Dagelijks één beige tablet Progynova 1 mg
of
Dagelijks één witte tablet Progynova 2 mg

- Toediening

Bij de continu-behandeling mogen de tabletten zonder pauze doorgenomen worden. Bij deze therapie wordt zodra de eerste blisterverpakking opgebruikt is een nieuwe blisterverpakking begonnen.

Combinatietherapie

Continu sequentieel:

Bij vrouwen met een intacte uterus wordt Progynova continu toegediend, per cyclus van 28 dagen wordt er gewoonlijk gedurende 12-14 dagen (of meer) een progestageen toegevoegd.

Continu gecombineerd:

Progynova en een progestageen worden elke dag zonder onderbreking toegediend.

De arts dient er nauwgezet op te letten dat de patiënte het aanbevolen gecombineerde regime vlot en correct aanwendt.

Tabletten dienen in hun geheel ingeslikt te worden met behulp van wat water.

Het heeft geen belang wanneer de tabletten ingenomen worden maar eens de patiënte begonnen is, zou ze die elke dag op hetzelfde tijdstip moeten innemen.

- Vergeten tabletten:

Als de vrouw een tablet vergeet te nemen, dient ze de tablet zo snel mogelijk te nemen. Als er meer dan 24 uur verstreken zijn, moet er geen extra tablet genomen worden. Als meerdere tabletten vergeten worden, kunnen bloedingen voorkomen.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

Progynova is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

Ouderen

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat een dosisaanpassing bij oudere patiënten nodig is.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Progynova werd niet specifiek onderzocht bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Progynova is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Bij vrouwen met een verminderde leverfunctie is nauwlettend toezicht nodig en in geval van verslechtering van de leverfunctiemarkers moet het gebruik van HST worden stopgezet (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Progynova werd niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van post-menopauzale symptomen moet de laagste werkzame dosis voor de kortste duur (zie ook rubriek 4.4) worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Hormoonsuppletietherapie (HST) mag niet gestart worden bij één van de onderstaande aandoeningen. Wanneer één van deze aandoeningen optreedt tijdens het gebruik van de HST, dan moet de behandeling direct gestopt worden.

- Bij zwangerschap of borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Aanwezigheid, verleden of vermoeden van borstkanker.
- Aanwezigheid of vermoeden van estrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumcarcinoom).
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium.
- Verleden van veneuze trombo-embolieën of huidige veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Aanwezigheid van trombofiele aandoeningen (bv. proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Ernstige hypertriglyceridemie
- Porfyrie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van post-menopauzale symptomen mag de HST alleen worden ingezet voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen voortgezet worden zolang de voordelen opwegen tegen het risico.

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 hormoonsuppletietherapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden afgaande op deze anamnese, de contra-indicaties en de voorzorgsmaatregelen. Tijdens de behandelingsperiode worden geregeld controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige (zie onderstaande rubriek "Mammacarcinoom") moeten raadplegen.
De onderzoeken, met inbegrip van geschikte technieken voor beeldvorming, b.v. mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, aangepast aan de individuele klinische behoeften.

Indien één van onderstaande gezondheidstoestanden of risicofactoren van toepassing is dient er een individuele kosten/baten analyse opgemaakt te worden vooraleer met de HST-behandeling begonnen of verdergegaan wordt.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien een 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 kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Progynova, in het bijzonder bij:

- Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriosis
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
- Risicofactoren voor estrogeengevoelige tumoren (bv. borstkanker bij eerstegraads familielid)
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bv. 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:

De hormoonsuppletietherapie dient onmiddellijk te worden gestaakt 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

Bij vrouwen die een combinatie van risicofactoren hebben of die een individuele risicofactor met grotere ernst vertonen, dient men rekening te houden met het potentieel voor een toegenomen synergetisch risico op trombose. Dit toegenomen risico kan groter zijn dan het cumulatieve risico van de factoren. HST dient niet voorgeschreven te worden in geval van een negatieve risico-baten beoordeling.

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Langdurig gebruik van estrogenen zonder toevoeging van progestagenen verhoogt de kans op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom bij vrouwen met een intacte uterus. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van estrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de estrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling kan het risico tenminste 10 jaar verhoogd blijven.

Een continu gecombineerde estrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met estrogeenpreparaten.

Bij gebruik van orale doseringen van oestradiol > 2 mg, geconjugeerde paardenestrogenen > 0,625 mg en pleisters > 50 µg/dag werd de veiligheid van toevoeging van progestagenen voor het endometrium niet aangetoond.

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

Estrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden moet toevoeging van progestagenen aan estrogeensuppletietherapie worden overwogen bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, indien bekend is dat er residuele 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
- De WHI heeft geen verhoging van het risico op borstkanker aangetoond bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST gebruiken met enkel estrogenen. 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.

HST, vooral estrogeen-progestageen combinatiepreparaten, verhoogt de densiteit van de mammografische beelden, wat storend kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.
Epidemiologische gegevens van een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwen die een HST met alleen estrogeen of een combinatie van estrogeen en progestageen innemen. Dat wordt duidelijk binnen 5 jaar gebruik en vermindert mettertijd na stopzetting van de HST. Sommige andere studies, waaronder de WHI studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST geassocieerd kan worden 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 hierna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van VTE of met een bekende trombofilie hebben een verhoogde kans op VTE. HST kan dit risico verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van estrogenen, een hogere leeftijd, een grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m^2), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle post-operatieve patiënten dienen profylactische maatregelen te worden overwogen om VTE na chirurgie te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om de HST 4 tot 6 weken vóór de ingreep te onderbreken. De behandeling moet niet worden hervat alvorens de vrouw volledig is gemobiliseerd.

Bij vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan screening aangeboden worden 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 (bv. antithrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraindiceerd.

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

Indien een VTE optreedt tijdens de behandeling, moet de inname worden gestopt. De patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts in geval potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten (CAD)

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekte die als HST een combinatie van estrogeen-progestageen of alleen estrogeen kregen.

Behandeling met een combinatie van estrogeen en progestageen
Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde estrogeen-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 estrogeen-progestageengebruik erg laag in gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Enkel estrogeen
Uit gerandomiseerde gecontroleerde gegevens werd geen verhoogd risico op coronaire hartziekte gevonden bij gehysterectomiseerde vrouwen die een behandeling met alleen estrogeen kregen.

Ischemisch cerebrovasculair accident

Gecombineerde estrogeen-progestageen therapie en estrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair 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).

Levertumoren

In zeldzame gevallen werden na het gebruik van hormonale stoffen, zoals bevat in Progynova, goedaardige, en nog zeldzamer kwaadaardige, levertumoren waargenomen. In uitzonderlijke gevallen hebben deze tot levensgevaarlijke intra-abdominale bloedingen hebben geleid. Wanneer sterke bovenbuikklachten, een leververgroting of tekenen van een intra-abdominale bloeding optreden, dient men bij de differentieel-diagnostische overwegingen een levertumor in acht te nemen.

Bij niet-ernstige afwijkingen van leverfuncties, inclusief hyperbilirubinemie zoals het Dubin-Johnsonsyndroom of Rotorsyndroom is een goede opvolging nodig en de leverfunctiewaarden dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Indien afwijkingen van de leverfunctiewaarden ontstaan dient

het gebruik van een HST stopgezet te worden.

Aandoeningen van de galblaas

Estrogenen kunnen de lithogeniciteit van de gal doen toenemen. Sommige vrouwen hebben een voorbeschiktheid op dergelijke aandoening tijdens estrogeentherapieën.

Hepatitis C
Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, 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 vrouwen behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine 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 volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

Overige aandoeningen

Estrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd. Patiënten met een terminale nierinsufficiëntie moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden omdat verwacht kan worden dat de concentratie van de actieve ingrediënten van Progynova in de circulatie zal toenemen.

Een algemeen verband tussen HST-gebruik en de ontwikkeling van een klinische hypertensie is niet aangetoond. Licht verhoogde bloeddruk is gerapporteerd bij vrouwen die HST gebruiken, klinisch relevante stijgingen zijn zeldzaam. Nochtans, indien een individu een aanhoudende klinisch significante hypertensie ontwikkelt tijdens het gebruik van HST, moet een stopzetting van de behandeling overwogen worden.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens een estrogeenbehandeling of HST, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking, een sterke toename van de plasmatriglyceriden leidend tot pancreatitis werd gerapporteerd.

Estrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxine bindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten aan de hand van eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (kolom of radio-immunoassay) of T3 spiegels (radio immunoassay). De opname van T3-resine neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook toenemen in het serum, zoals het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functie niet. Er is enige indicatie van een hoger risico van waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met gebruik van continu gecombineerde HST of estrogeen monotherapie na de leeftijd van 65 jaar. Het is niet bekend of deze bevindingen ook gelden voor jongere post-menopauzale vrouwen.

Alhoewel HST een effect kan hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is er normaal geen noodzaak om het therapeutisch regime te wijzigen bij diabetici die HST aanwenden. Diabetici dienen echter wel zorgvuldig opgevolgd te worden tijdens HST-inname.

Bepaalde patiënten kunnen tijdens de HST ongewenste onstabiele estrogeen gestimuleerde symptomen ontwikkelen zoals een abnormale uterine bloeding. Bij frequent of aanhoudende uterine bloedingen tijdens de behandeling is een endometriaal onderzoek verantwoord.

Uterine fibroïden (myomas) kunnen groter worden onder invloed van estrogenen. Indien dit geconstateerd wordt, moet de behandeling stopgezet worden.

Indien endometriosis terug optreedt tijdens de behandeling wordt het stopzetten van de behandeling aanbevolen.

Indien de patiënt lijdt aan een prolactinoma is een grondig medisch toezicht (inclusief periodieke meting van de prolactinespiegels) noodzakelijk.

In enkele gevallen kan chloasma voorkomen, voornamelijk bij vrouwen met een chloasma gravidarum. Vrouwen die kans hebben op chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of UV-straling vermijden tijdens de inname van HST's.

De onderstaande aandoeningen zijn gerapporteerd of verergeren mogelijks onder invloed van HST. Alhoewel er geen afdoende bewijs is van de associatie met HST-gebruik dienen vrouwen die deze aandoeningen hebben en behandeld worden met HST's zorgvuldig opgevolgd te worden:

- Goedaardige borstafwijkingen
- Porfyrie
- Systemische lupus erythromatosus
- Chorea minor

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

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de bijsluiter van concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Progynova

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie), bijv.:

De metabolisering van estrogenen [en progestagenen] kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij geneesmiddel-metaboliserende enzymen induceren, specifiek de cytochroom-P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bijvoorbeeld barbituraten, fenytoïne, primidone, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van estrogenen en progestagenen leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het uterien bloedingspatroon.

Enzyminductie kan al na een paar dagen behandeling waargenomen worden. Maximale enzyminductie wordt in het algemeen bereikt na een paar weken. Na het stopzetten van de behandeling kan de enzyminductie tot 4 weken aanhouden.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen:
Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers met inbegrip van combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van estrogenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.
Daarom moet de bijsluiter van de concomitante geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen en eventuele daarmee samenhangende aanbevelingen te lezen.

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzymremmers):
Sterke of gematigde CYP3A4-remmers, zoals azool-antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazole, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het estrogeen verhogen.

Substanties die een bepaalde binding ondergaan (vb. paracetamol) kunnen de biobeschikbaarheid van estradiol doen verhogen door de competitieve inhibitie van het conjugatie systeem tijdens de absorptie.

In individuele gevallen kan de behoefte aan orale antidiabetica of insuline wijzigen als gevolg van het effect op de glucose tolerantie.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale contraceptiva die oestrogenen bevatten werd aangetoond dat, indien ze samen met lamotrigine worden toegediend, ze de plasmaconcentraties van lamotrigine significant verlagen door een inductie van de glucuronidatie van lamotrigine. Dit kan de beheersing van epilepsieaanvallen verminderen. Alhoewel de mogelijke interactie tussen hormonale substitutietherapie en lamotrigine niet bestudeerd is, kan een gelijkaardige interactie verwacht worden. Dit kan leiden tot een vermindering van de beheersing van epilepsieaanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk innemen.

Andere interacties

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva
Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, 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. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinyloestradiol bevatten, zoals oestradiol
Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine 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 volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumtesten

Het gebruik van geslachtshormonen kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, zoals biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier– en nierfuncties, plasmaspiegels van dragerproteïnen zoals het corticosteroïd bindend globuline alsook fracties lipiden/lipoproteïnen, parameters van het carbohydraat metabolisme en coagulatieparameters en fibrinolyse. Over het algemeen blijven de veranderingen binnen de normale spreiding van het laboratorium. Voor meer informatie, zie rubriek 4.4 "Overige aandoeningen".

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

1. Voor vrouwen zonder uterus:
Niet van toepassing.

2. Geïndiceerd voor vrouwen met een uterus:
Progynova is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Progynova zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Tot dus ver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van accidentele foetale blootstelling aan estrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding:

Progynova is niet aangewezen tijdens de lactatieperiode.

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

Er werden geen studies uitgevoerd om de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen na te gaan. Bij gebruiksters van Progynova werden geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van HST worden vermeld in rubriek 4.4: **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.**

Bijwerkingen die gemeld zijn bij gebruiksters van HST, worden in onderstaande tabel weergegeven en gerangschikt volgens MedDRA systeemorgaanklasse (MedDRA SOCs).

Systeem/orgaanklassen	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1.000, <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)**
Immuunsysteem-aandoeningen		overgevoeligheidsreactie	
Voedings-en stofwisselingsstoornissen	Toename van het lichaamsgewicht of afname van het lichaamsgewicht		
Psychische stoornissen		Depressieve stemming	Angst, vermindering van het libido of toename van het libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Migraine
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen	Intolerantie voor contactlenzen
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn, nausea	Dyspepsie	Opgeblazen gevoel, braken
Huid-en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, pruritus	Erythema nodosum, urticaria	Hirsutisme, acne
Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen			Spierkrampen
Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen	Uteriene/vaginale bloedingen incl. spotting	Borstpijn, Gevoelige borsten	Dysmenorree, vaginale afscheiding, premenstrueel syndroom, vergrote borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Oedemen	Vermoeidheid

De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt om een bepaalde bijwerking, synoniemen en verwante aandoeningen te beschrijven.

Erfelijk angio-oedeem

Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene estrogenen de symptomen van angio-oedeem uitlokken of verergeren (zie rubriek 4.4.: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde estrogeen-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 grootte 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 mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2).

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
		HST met alleen oestrogeen	
50	13,3	1,2	2,7
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
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^2).
Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2)

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
		HST met alleen oestrogeen	
50	26,6	1,3	7,1
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
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^2).
Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

VS WHI studies – extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio & 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
		CEE estrogeen mono HST	
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)[a]
		CEE+MPA estrogeen & progestageen HST[b]	
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

a WHI study in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.
b 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.

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale 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 estrogeen monotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de duur van het gebruik van estrogeen monotherapie en de gebruikte estrogeendosering, 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 de estrogeen monotherapie 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)).

Risico op ovariumcarcinoom

Het gebruik van estrogeen monotherapie of gecombineerde estrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose van ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies rapporteerde een hoger risico op ovariumkanker bij vrouwen die op dat ogenblik een HST gebruikten, dan bij vrouwen die nooit een HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar resulteert inname van een HST gedurende 5 jaar in ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST innemen, zal bij ongeveer 2 op de 2.000 vrouwen een diagnose van ovariumkanker worden gesteld over een periode van 5 jaar.

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 diepe veneuze trombose of longembolie. 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 placebogroep over een periode van 5 jaar[a]**	**Risico ratio & 95% CI**	**Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters**
		Orale estrogeen mono HST[a]	
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
		Orale combinatie estrogeen-progestageen HST	
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

a Studie bij vrouwen zonder uterus.

Risico op coronaire hartziekten

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

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van estrogeen monotherapie en combinatie estrogeen-progestageen therapie wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorrhagisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het 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 toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident[a] gedurende 5 jaar gebruik			
Leeftijdsgroep (jaar)	**Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar**	**Risico ratio & 95% CI**	**Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar**
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

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

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in verband met een estrogeen/ progestageen behandeling:

- Galblaasaandoeningen.
- Huid- en subcutane aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- Mogelijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (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 nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een overdosis kan nausea en braken veroorzaken en bij sommige vrouwen kan een dervingsbloeding optreden. Er zijn geen specifieke antidota en er moet een symptomatische behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : estrogenen, ATC-code G03CA03

Estradiolvaleraat :

Het werkzame bestanddeel estradiolvaleraat, een product van het synthetisch 17β-oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane oestradiol. Het substitueert voor het verlies aan estrogeenproductie bij menopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Estrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

De ovulatie wordt tijdens het gebruik van Progynova niet geremd en de endogene hormoonproductie wordt nauwelijks beïnvloed.

Informatie uit klinische studies:

Verlichting van symptomen van estrogeendeficiëntie en bloedingspatronen

- Tijdens het climacterium kan de verminderde en uiteindelijk volledig ontbrekende secretie van oestradiol in de ovaria leiden tot een instabiele warmteregulering, waardoor warmteopwellingen optreden die gepaard gaan met slaapstoornissen en overmatig zweten, en urogenitale atrofie met symptomen van vaginale droogheid, dyspareunie en urine incontinentie. Symptomen die minder specifiek zijn voor het climacterium maar vaak in die samenhang genoemd worden zijn: aan angina pectoris gerelateerde klachten, hartkloppingen, prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, gebrek aan energie en concentratie, vergeetachtigheid, verlies van libido en gewrichts- en spierpijn. HST verlicht een groot aantal van deze symptomen van oestradioldeficiëntie bij de menopauzale vrouw.
- HST heeft een positief effect op het collageengehalte en de dikte van de huid en kan het proces van rimpelvorming vertragen.
- Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.
- De toevoeging van een progestageen aan een estrogeenvervangende behandeling gedurende minstens 10 dagen per cyclus, zoals bij Progynova, verlaagt het risico op endometriumhyperplasie en het daarmee gepaard gaande risico op adenocarcinoom bij vrouwen met een intacte uterus. De toevoeging van een progestageen aan een estrogeenvervangende behandeling heeft geen invloed op de doeltreffendheid van estrogeen in de voor estrogeen goedgekeurde indicaties.

Osteoporosepreventie

Estrogeendeficiëntie tijdens de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa. HST vermindert de botresorptie en vertraagt of stopt postmenopauzaal botverlies. Er zijn geen aanwijzingen dat met een HST de botmassa herstelt tot premenopauzaal niveau.
Het effect van estrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. Bescherming is effectief zolang de behandeling voortduurt. Na het beëindigen van de HST, gaat de botmassa teloor met dezelfde snelheid als bij onbehandelde vrouwen.

Evidentie uit de WHI-studie en de meta-analyses toont dat het huidige gebruik van HST, alleen of in combinatie met een progestageen – toegediend aan overwegend gezonde vrouwen – het risico van heup-, wervel-, en andere osteoporotische breuken vermindert. HST kan ook breuken voorkomen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of vastgestelde osteoporose, maar de evidentie daarvoor is nog beperkt.

Observationele studies en de WHI-studie naar geconjugeerde paardenestrogenen (CEE) plus medroxyprogesteronacetaat (MPA) wijzen op een lagere morbiditeit van colonkanker bij postmenopauzale vrouwen die een HST innemen. In de WHI-studie naar monotherapie met CEE werd geen risicodaling waargenomen. Het is niet bekend of deze bevindingen ook voor andere HST-producten gelden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Absorptie

Estradiolvaleraat wordt snel en volledig geabsorbeerd. Het steroïd-ester wordt tijdens de absorptie en eerste leverpassage gesplist in estradiol en valeriaanzuur. Gelijkertijd ondergaat estradiol een verregaand metabolisme, vb. in estron, estriol en estron sulfaat. Slechts 3% estradiol wordt biologisch beschikbaar na orale toediening van estradiolvaleraat. Voedsel heeft geen invloed op de biobeschikbaarheid van estradiol.

- Distributie

Maximumconcentraties estradiol in het serum van ongeveer 15 pg/ml (of 30 pg/ml) worden gewoonlijk na 4 – 9 uur bereikt na het innemen van de tablet. 24 uur na tabletinname dalen de concentraties tot ongeveer 8 pg/ml (of 15 pg/ml). Estradiol bindt aan albumine en het 'geslachtshormoon bindend globuline' (SHBG). De fractie vrij estradiol in het serum is ongeveer 1-1,5% en de SHBG-gebonden fractie ligt binnen het bereik van 30 – 40%.

Het schijnbaar distributievolume estradiol na een enkele intraveneuze toediening is ongeveer 1 l/kg.

- Biotransformatie

Na het afsplitsen van het ester van het exogeen ingenomen estradiolvaleraat gebeurt het metabolisme van het geneesmiddel via de biotransformatieweg van endogeen estradiol. Estradiol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever maar eveneens extrahepatisch vb. in de darm, nieren, skeletspieren en doelwitorganen. Deze processen includeren de vorming van estrone, estriol, catechol-estrogenen en sulfaat- en glucuronconjugaten van deze componenten dewelke allen duidelijk minder estrogeen of zelfs niet-estrogeen zijn.

- Eliminatie

De totale serumclearance van estradiol na een eenmalige intraveneuze toediening toont een hoge variabiliteit binnen de range van 10 – 30 ml/min/kg. Een zeker deel van estradiolmetabolieten worden uitgescheiden via de gal en ondergaan een zogenaamde enterohepatische circulatie. Uiteindelijk worden de estradiolmetabolieten hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden onder vorm van sulfaten en glucuroniden.

- Steady state condities

In verhouding tot eenmalige dosissen worden twee maal hogere serumspiegels estradiol verwacht na meervoudige toediening. Gemiddeld varieert de estradiolconcentratie tussen 15 (of 30) pg/ml (minimum concentraties) en 30 (of 60) pg/ml (maximum concentraties). Estrone, een minder oestrogene metaboliet, bereikt ongeveer 8x hogere serumconcentraties, estronsulfaat bereikt ongeveer 150x hogere concentraties. Na het stoppen van de behandeling worden binnen 2–3 dagen de estradiol- en estronespiegels van vóór de behandeling bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek.

- Carcinogeniciteit

De resultaten van toxiciteitsstudies na herhaalde toediening inclusief tumorigeniciteitstudies suggereren geen specifiek risico gerelateerd aan humaan gebruik. Niettemin werd het duidelijk dat geslachtshormonen de ontwikkeling kunnen versnellen van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren.

- Embryotoxiciteit / teratogeniciteit.

Toxiciteitsonderzoeken op het niveau van reproductiviteit met estradiolvaleraat wijzen niet op een teratogeen vermogen. Omdat er geen niet-fysiologische estradiolplasmaconcentraties worden bereikt na de inname van estradiolvaleraat is er geen vehoogd risico op de foetus aangetoond na de inname van het preparaat.

- Mutageniciteit

In vitro- en *in vivo*-studies met 17β-estradiol wijzen niet op een potentieel mutageen vermogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Polyvidon 25000
Talk
Magnesiumstearaat
Sucrose
Polyvidon 700000
Macrogol 6000
Calciumcarbonaat
Montaanglycolwas (Cera E)

In Progynova 1 mg: glycerol 85%, titaandioxide (E171) en geel ijzeroxidepigment (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

De uiterste gebruiksdatum is de laatste dag van de maand aangegeven op de verpakking na EXP.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Progynova tabletten worden verpakt in PVC/Al-blisterverpakkingen met kalenderaanduiding.

Progynova 1 mg & Progynova 2 mg:

Verpakkingen met: 1 x 28 tabletten
3 x 28 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.

België: Progynova 1 mg: BE223255
Progynova 2 mg: BE223264

Luxemburg: Progynova 1 mg: 1995073236
1x 28: 0705019
3x 28 0328462

Progynova 2 mg: 1995073237
1x 28 0705005
3x 28 0328476

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNNG/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 mei 2001
Datum van laatste hernieuwing: 15 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2025