

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Progynova 1 mg tabletter, drasjerte  
Progynova 2 mg tabletter, drasjerte

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

1 mg: Hver gule, drasjerte tablett inneholder 1 mg østradiolvalerat.  
2 mg: Hver hvite, drasjerte tablett inneholder 2 mg østradiolvalerat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tabletter, drasjerte.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

- Hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) av symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.
- Forebygging av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for fremtidige brudd, som ikke tåler andre legemidler godkjent for forebygging av osteoporose, eller hvor slike er kontraindisert (se også pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk hos kvinner over 65 år.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Gis som kontinuerlig eller syklisk behandling. Kvinner med intakt uterus bør få tillegg av progestogener som er godkjent som tillegg til østrogenbehandling. Kvinner som fremdeles menstruerer, bør begynne på 5. dag i syklusen (1. blødningsdag = 1. dag i syklus).

Kvinner som lider av amenoré eller som menstruerer meget sjeldent samt postmenopausale kvinner, kan begynne behandlingen når som helst såfremt graviditet har blitt utelukket (se pkt. 4.6). Kvinner som går over fra en annen HRT skal starte opp behandlingen dagen etter at foregående syklus ble avsluttet.

#### Dosering

*Normaldose ved klimakteriske plager og etter ovariectomi:*

1 tablett med 2 mg daglig. Hvis god respons, kan dosen reduseres til 1 tablett med 1 mg daglig.

*Profylakse og behandling av osteoporose:* 1 tablett med 2 mg daglig.

*Progynova alene:* Kontinuerlig behandling til hysterektomerte kvinner: 1 tablett daglig uten opphold. Med mindre det foreligger en tidligere diagnose for endometriose, anbefales ikke progestogentilskudd til hysterektomerte kvinner.

*Progynova med progestogentilskudd:*

Kontinuerlig sekvensiell behandling: 1 tablett Progynova daglig uten opphold.

Progestogentilskudd gis vanligvis sammen med Progynova i minst 12 - 14 dager hver måned.

Kontinuerlig kombinert behandling: 1 tablett Progynova daglig uten opphold sammen med progestogentilskudd daglig uten opphold.

Syklisk behandling: 1 tablett Progynova daglig i 21 dager, så 7 tablettfrie dager, deretter 1 tablett daglig i 21 dager osv. Progestogentilskudd gis sammen med Progynova i 12 - 14 dager i hver syklus. Ved kontinuerlig sekvensiell og syklisk behandling vil det oppstå en menstruasjonslignende blødning 2-4 dager etter siste progestogendose.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges hele med noe å drikke.

Tabletten kan tas når som helst på døgnet, men må tas til samme tid hver dag. Glemmer man å ta tabletten til vanlig tid, må den tas så snart som mulig. Dersom det går mer enn 12-24 timer er det ikke behov for å ta den glemte tabletten. Påfølgende tabletter tas til vanlig tid. Glemte tablett kan øke risikoen for gjennombruddsblødning eller sporblødning.

Ved innledende behandling og vedlikeholdsbehandling av postmenopausale symptomer skal laveste effektive dose med kortest mulig varighet brukes (se også pkt. 4.4).

**Spesielle populasjoner**

*Pediatrisk populasjon*

Progynova er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom.

*Eldre*

Det foreligger ikke data som støtter dosejustering hos eldre pasienter.

*Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Bruk av Progynova er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Progynova er kontraindisert hos kvinner med alvorlig leversykdom (se pkt. 4.3). For kvinner med nedsatt leverfunksjon er nøye overvåking nødvendig, og i tilfelle forverring av markører for leverfunksjon bør bruk av HRT stoppes (se pkt. 4.4).

*Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Bruk av Progynova er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

**4.3 Kontraindikasjoner**

- Kjent/tidligere brystkreft eller mistanke om dette
- Kjent eller mistanke om østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriecancer)
- Udiagnostiserte underlivsblødninger
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller nåværende venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Tidligere eller nåværende arteriell tromboembolisme (f.eks. angina, hjerteinfarkt)

- Kjente trombofile forstyrrelser (f. eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4)
- Akutt leversykdom eller tidligere påvist leversykdom hvor leverfunksjonstester fortsatt viser unormale verdier
- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Porfyri

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør HRT kun igangsettes ved symptomer som reduserer livskvalitet. Hos alle pasienter bør det gjøres en nøye vurdering av fordeler og risiko minst én gang i året, og HRT bør kun fortsette så lenge fordelene er større enn risikoen. Progynova har ingen kontraseptiv effekt.

Det er begrenset informasjon vedrørende risiko forbundet med HRT i behandling av prematur menopause. På grunn av lav absolutt risiko hos yngre kvinner, kan imidlertid nytte- risikoforholdet hos disse kvinnene være gunstigere enn hos eldre kvinner.

#### Medisinske undersøkelser/oppfølging

Før HRT initieres eller gjenopptas skal den fullstendige personlige og familiære medisinske historie nedtegnes. Fysiske (inkludert bekken og bryst) undersøkelser bør gjøres i henhold til denne, kontraindikasjoner og advarsler. I løpet av behandlingen anbefales det å foreta periodiske undersøkelser med en frekvens og type tilpasset den enkelte kvinne. Kvinnene skal gis rettleiding angående hvilke endringer ved brystene som må rapporteres til deres faste lege eller sykepleier (se "Brystkreft" nedenfor). Undersøkelser, inkludert mammografi, skal utføres i henhold til gjeldende screeningpraksis og eventuelt modifiseres etter de individuelle kliniske behov. En grundig vurdering av forholdet mellom nytte og risiko bør foretas jevnlig hos kvinner som får HRT.

#### Tilstander med behov for ekstra oppfølging

Hvis noen av de følgende forhold er tilstede, har tidligere funnet sted og/eller har blitt forverret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal pasienten følges nøye. Det må tas i betraktning at disse forhold kan komme tilbake eller forverres under behandling med Progynova. Særlig gjelder dette:

- Leiomyom (uterine fibroider) eller endometriose
- Tidligere tromboembolisme (se nedenfor) eller risikofaktorer for dette
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. arvelig brystkreft hos 1.grads slektning
- Hypertensjon
- Leverforstyrrelser (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten vaskulær implikasjon
- Kolelittiasis
- Migrene eller (alvorlig) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi

- Astma
- Otoklerose

#### Grunner for umiddelbar seponering av behandlingen:

Behandlingen skal seponeres hvis det oppdages noen form for kontraindikasjon og ved følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjon
- Signifikant blodtrykksøkning
- Nytt utbrudd av migrenelignende hodepine
- Graviditet

#### Endometriehyperplasi og karsinom

- Hos kvinner med intakt uterus er risiko for endometriehyperplasi og karsinom økt når østrogen administreres alene over lengre perioder. Det er rapportert at risikoen for endometriekreft er 2 til 12 ganger høyere hos kvinner som behandles med østrogen, enn hos kvinner som ikke bruker HRT, og avhenger av behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8). Etter avsluttet behandling kan risikoen være forhøyet i minst 10 år.
- Tillegg av et progestogen i en periode på minst 12 dager per måned/28 dagers syklus eller kontinuerlig kombinasjonsbehandling hos ikke-hysterektomerte kvinner, reduserer den økte risikoen forbundet med østrogen.
- Gjennombruddsblødninger og sporblødninger kan forekomme i løpet av de første månedene med behandling. Hvis gjennombruddsblødninger eller sporblødninger viser seg etter lengre tids behandling eller fortsetter etter at behandlingen har opphørt, skal mulig årsak undersøkes. Dette kan innebære at det tas en biopsi av endometriet for å utelukke malignitet.
- For orale doser av østrogen >2 mg, konjugerte ekvine østrogen >0,625 mg og plaster >50 mikrogram/døgn er den endometriale sikkerheten ved bruk av gestagener ikke vist.
- Stimulering med østrogen alene kan føre til premalign eller malign transformering av de residuale foci ved endometriose. Tilleggsbehandling med progestogen ved substitusjonsbehandling med østrogen bør derfor vurderes hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi pga. endometriose, særlig hvis det er kjent at de har residual endometriose.

#### Brystkreft

Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som mottar kombinasjonsbehandling av østrogen og progestogen eller HRT med østrogen alene, avhengig av varigheten av HRT.

#### Kombinasjonsbehandling med østrogen-progestogen

- Den randomiserte placebokontrollerte studien ”Women’s Health Initiative-studien” (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier stemmer overens med funn av økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert HRT-behandling med østrogen/progestogen. Denne økte risikoen viste seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

#### Behandling med østrogen alene

- Det ble ikke vist økt risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner ved bruk av HRT med kun østrogen i WHI-studien. Observasjonsstudier har stort sett rapportert en liten økning i risiko for å få diagnostisert brystkreft som er lavere enn det man finner hos brukere av østrogen-progestogenkombinasjonspreparater (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

HRT, spesielt østrogen-progestogen-kombinasjonsbehandling, øker tettheten i mammografiske bilder, hvilket kan nedsette radiografisk detektering av brystkreft.

Brystkreft diagnostisert hos kvinner behandlet med, eller som nylig hadde vært behandlet med, hormonsubstitusjon hadde lavere forekomst av spredning enn de som ikke hadde fått hormonsubstitusjon. Hos kvinner som utviklet brystkreft etter HRT var tendensen mindre aggressiv tumorkarakteristika og muligens bedre overlevelsessevne sammenlignet med kvinner med brystkreft som ikke hadde fått behandling. Den rapporterte sammenhengen mellom langtidsbruk av hormonsubstitusjon og økt risiko for brystkreft kan enten skyldes tidligere diagnose, en faktisk effekt av hormonsubstitusjon eller en kombinasjon.

#### Ovarialkreft

Ovarialkreft er mye sjeldnere enn brystkreft.

Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestogen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Enkelte andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av HRT-kombinasjonspreparater med østrogen-progestogen kan være forbundet med en lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

#### Venøs tromboembolisme

- HRT er forbundet med en 1,3–3 ganger høyere risiko for å utvikle venøs tromboembolisme (VTE) dvs. dype venetromboser eller lungeemboli. Det er mer sannsynlig at en slik hendelse inntreffer i løpet av det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8).
- Pasienter med kjente trombofile tilstander har økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen. HRT er derfor kontraindisert hos slike pasienter (se pkt. 4.3).
- Vanlige, kjente risikofaktorer for VTE omfatter: bruk av østrogener, høy alder, omfattende kirurgi, forlenget immobilisering, overvekt ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), graviditet/postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ikke enighet om åreknuter spiller en mulig rolle ved VTE.
- Som hos alle postoperative pasienter bør profylaktiske tiltak vurderes for å forebygge VTE etter kirurgi. Ved langvarig immobilisering etter elektiv kirurgi, anbefales det å midlertidig avbryte HRT i 4–6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobilisert.

- Hos kvinner uten VTE i sin anamnese, men med førstegrads slektning (foreldre, søsken og barn) med trombose i ung alder, kan screening tilbys etter en nøye gjennomgang av screeningens begrensninger (kun en viss prosentandel av trombofile defekter oppdages ved screening). Hvis det oppdages trombofile defekter som samsvarer med trombose sett hos et familiemedlem, eller hvis en defekt er ”alvorlig” (f. eks. ved mangel på antitrombin, protein S, eller protein C, eller en kombinasjon av disse defektene), er HRT kontraindisert.
- Nøye nytte-risikovurdering ved bruk av HRT er nødvendig dersom kvinnene allerede får langvarig antikoagulasjonsbehandling.
- Potensialet for en synergisk forhøyet risiko for trombose bør vurderes hos kvinner som har flere risikofaktorer eller dersom en av risikofaktorene er av alvorligere karakter. Denne økte risikoen kan være større enn den kumulative risikoen for de enkelte faktorer. HRT bør ikke forskrives i tilfeller der samlet risiko er større enn fordelene.
- Hvis VTE utvikles etter at behandling er initiert, bør behandlingen seponeres. Pasienter må oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis de opplever mulige symptomer på tromboembolisme (f.eks. smertefulle hevelser i beina, plutselige brystmerter, dyspné).

### **Koronar arteriesykdom**

- Randomiserte kontrollerte studier har ikke påvist at kvinner med eller uten eksisterende koronar arteriesykdom er beskyttet mot myokardinfarkt når de får HRT med en østrogen-progestogenkombinasjon eller østrogen alene.

### **Kombinert østrogen-progestogenbehandling**

Den relative risikoen for koronar arteriesykdom er noe økt ved HRT med østrogen-progestogenkombinasjon. Fordi den absolutte (baseline) risikoen for koronar arteriesykdom er svært aldersavhengig, vil antall ekstra tilfeller av koronar arteriesykdom pga. bruk av østrogen-progestogen være svært lavt hos friske kvinner som nettopp har passert menopause, men vil øke med økende alder.

### **Behandling med østrogen alene**

Data fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier viste ingen økt risiko for koronar arteriesykdom hos hysterektomerte kvinner som fikk behandling med østrogen alene.

### **Iskemisk slag**

- Kombinert østrogen-progestogenbehandling og behandling med østrogen alene er forbundet med en opptil 1,5 ganger høyere risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller tidsrom siden inntreden av menopause. Da risikoen for slag ved baseline er svært aldersavhengig, vil imidlertid den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med økende alder (se pkt. 4.8).

### **Hepatitt C**

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, forekom forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I tillegg ble det også observert forhøyet ALAT hos kvinner som ble behandlet med glekaprevir/pibrentasvir og som

samtidig brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, f.eks. østradiol, hadde en ALAT-økning lignende de som ikke hadde fått noen type østrogen; men på grunn av det begrensede antallet kvinner som bruker disse andre østrogentypene, bør forsiktighet utvises ved samtidig administrering av kombinasjonsbehandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, samt ved behandling med glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5).

#### Andre tilstander

- Østrogen kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon må derfor følges nøye.
- Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi bør følges nøye under behandling med HRT. I denne gruppen er det rapportert sjeldne tilfeller av forhøyede plasmakonsentrasjoner av triglyserider, som har medført pankreatitt ved østrogenbehandling.
- Nøye medisinsk overvåking (inkludert regelmessige målinger av prolaktinnivå) er nødvendig dersom pasienten har prolaktinom.
- Kloasme kan tidvis forekomme, spesielt hos kvinner med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinner med tendens til å utvikle kloasme bør unngå sollys eller ultrafiolett stråling under behandlingen.
- Østrogener øker tyroksinbindende globulin (TBG) og fører til en økning i konsentrasjonen av sirkulerende totale tyroidhormoner (målt med proteinbundet jod), T4-nivåer (med kolonne eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (med radioimmunoassay). T3-resinopptaket er nedsatt som følge av økt nivå av TBG. Konsentrasjonen av fritt T4 og fritt T3 er uendret. Andre bindingsproteiner kan være forhøyet i serum, f.eks. kortikosteroidbindende globulin (CBG) og kjønnshormonbindende globulin (SHBG) som fører til en økning i henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnssteroider. Frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner er uendrede. Andre plasmaproteiner kan være økt (angiotensinogen/renin substrat, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- HRT bedrer ikke kognitiv funksjon. Det foreligger noen holdepunkter for økt risiko for mulig demens hos kvinner som begynner med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter fylte 65 år.
- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Merk: Forskrivningsinformasjonen skal konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner ved samtidig legemiddelbruk.

#### Andre legemidlers effekt på Progynova

*Substanser som gir økt clearance av kjønnshormoner (reduserer effekten ved enzyminduksjon), f.eks:*

Metabolismen av østrogener kan øke ved samtidig inntak av substanser som er kjent for å indusere legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450-enzym. Eksempler er antiepileptika (f.eks. barbiturater, fenytoin, primidon, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), og muligens også felbamat, griseofulvin,

oksalbazepin, topiramat og plantebaserte legemidler som inneholder urten prikkperikum (johannesurt/*Hypericum perforatum*).

Klinisk kan økt metabolisme av østrogener og progestogener føre til redusert effekt og endringer i den uterine blødningsprofilen.

Enzyminduksjon kan sees allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter at behandling med legemidlet er avsluttet kan enzyminduksjonen vedvare i ca. 4 uker.

*Substanser med ulike effekter på clearance av kjønns hormoner:*

Samtidig administrering av preparater med kjønns hormoner og flere kombinasjoner av HIV proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med hemmere av hepatitt C-virus (HCV), kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av østrogen. I enkelte tilfeller kan den totale effekten av disse endringene være klinisk relevant.

Forskrivningsinformasjon for HIV-/HCV-legemidler som brukes samtidig skal derfor konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner og andre relaterte anbefalinger.

*Substanser som reduserer clearance av kjønns hormoner (enzymhemmere):*

Sterke og moderate CYP3A4-hemmere, slik som soppmidler av azoltypen (f.eks. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (f.eks. klaritromycin, erytromycin), diltiazem og grapefruktjuice kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogener.

Effekt av HRT sammen med østrogener på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogener, har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrering, på grunn av induksjon av lamotriginlukuronidering. Dette kan redusere anfallskontroll. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonbehandling og lamotrigin ikke er undersøkt, forventes det at en lignende interaksjon finnes, noe som kan føre til redusert anfallskontroll blant kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

Andre interaksjoner

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, forekom forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogentyper enn etinyløstradiol, f.eks. østradiol, hadde en ALAT-økning lignende de som ikke hadde fått noen type østrogen; men på grunn av det begrensede antallet kvinner som bruker disse andre østrogentypene, bør forsiktighet utvises ved samtidig administrering av kombinasjonsbehandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, samt ved behandling med glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

*Laboratorieundersøkelser*

Bruk av kjønns hormoner kan påvirke resultatet av visse laboratorieundersøkelser, inkludert biokjemiske parametere for leverfunksjon, skjoldkirtelfunksjon, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-) proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraksjoner, parametere for karbohydratmetabolisme og parametere for koagulasjon og fibrinolyse.



Endringene ligger vanligvis innenfor normale verdier. For mer informasjon, se pkt. 4.4 "Andre tilstander".

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Progynova skal ikke brukes under graviditet. Hvis graviditet oppstår under behandling med Progynova skal behandlingen stanses umiddelbart.

Resultater fra de fleste epidemiologiske studier indikerer så langt ingen teratogene eller toksiske effekter hos fostre etter utilsiktet eksponering for østrogener under svangerskapet.

##### Amming

Progynova skal ikke brukes ved amming.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke sett påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner hos brukere av Progynova.

#### 4.8 Bivirkninger

I tillegg til bivirkningene nevnt i avsnitt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, er følgende bivirkninger rapportert ved bruk av ulike perorale HRT-preparater.

Tabellen nedenfor lister opp bivirkningene som er rapportert ved bruk av HRT, klassifisert etter MedDRAs organklassesystem (MedDRA SOCs).

| <b>Organsystem</b>                           | <b>Vanlige bivirkninger</b><br>>1/100, <1/10 | <b>Mindre vanlige bivirkninger</b><br>>1/1000, <1/100 | <b>Sjeldne bivirkninger</b><br>>1/10 000, <1/1000 |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Forstyrrelser i immunsystemet                |                                              | Overfølsomhetsreaksjoner                              | -                                                 |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Vektendringer                                |                                                       |                                                   |
| Psykiatriske lidelser                        |                                              | Nedstemthet                                           | Uro, endret libido                                |
| Nevrologiske sykdommer                       | Hodepine                                     | Svimmelhet                                            | Migrene                                           |
| Øyesykdommer                                 |                                              | Synsforstyrrelser                                     | Vanskeligheter med å bruke kontaktlinser          |
| Hjertesykdommer                              |                                              | Palpitasjoner                                         |                                                   |
| Gastrointestinale sykdommer                  | Abdominale smerter, kvalme                   | Dyspepsi                                              | Flatulens, oppkast                                |
| Hud- og underhudssykdommer                   | Eksantem, pruritus                           | Erythema nodosum, urtikaria                           | Hirsutisme, akne                                  |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett    |                                              |                                                       | Muskelkramper                                     |

| Organsystem                                               | Vanlige bivirkninger<br>>1/100, <1/10                                    | Mindre vanlige bivirkninger<br>>1/1000, <1/100 | Sjeldne bivirkninger<br>>1/10 000, <1/1000                     |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Uregelmessige vaginalblødninger, gjennombruddsblødninger, sporblødninger | Brystsmerter, ømhet i bryster                  | Dysmenoré, leukoré, premenstruelt syndrom, forstørrede bryster |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet |                                                                          | Væskeopphoping (ødem)                          | Tretthet                                                       |

### **Brystkreftisiko**

- Det er rapportert opp til 2 ganger høyere risiko for brystkreft hos kvinner som behandles med østrogen-progestogen i mer enn 5 år.
- Den økte risikoen hos pasienter som får behandling med østrogen alene er lavere enn den man ser hos brukere av østrogen-progestogen-kombinasjonspreparater.
- Risikonivået avhenger av behandlingens varighet (se pkt. 4.4).
- Absolutte risikoestimer basert på resultatene av den største, randomiserte, placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier følger.

### **Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier**

#### **Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Alder ved start av HRT (år)                                                                                                                                                                                                                                  | Insidens per 1000 kvinner ikke-brukere HRT over en 5-års periode (50-54 år)* | Risikoforhold | Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|
| <b>HRT med østrogen alene</b>                                                                                                                                                                                                                                |                                                                              |               |                                                          |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                           | 13,3                                                                         | 1,2           | 2,7                                                      |
| <b>Kombinert østrogen-progestogen</b>                                                                                                                                                                                                                        |                                                                              |               |                                                          |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                           | 13,3                                                                         | 1,6           | 8,0                                                      |
| * Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m <sup>2</sup> ).<br>Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt. |                                                                              |               |                                                          |

#### **Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Alder ved start av HRT (år)                                                                        | Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 10-årsperiode (50-59 år)* | Risikoforhold | Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Østrogen med HRT alene</b>                                                                      |                                                                         |               |                                                           |
| 50                                                                                                 | 26,6                                                                    | 1,3           | 7,1                                                       |
| <b>Kombinert østrogen-progestogen</b>                                                              |                                                                         |               |                                                           |
| 50                                                                                                 | 26,6                                                                    | 1,8           | 20,8                                                      |
| *Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m <sup>2</sup> ) |                                                                         |               |                                                           |

*Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.*

#### **WHI-studier – Estimert relativ risiko for brystkreft etter fem års bruk**

| Aldersgruppe (år)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen | Relativ risiko (95 % KI) | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT (95 % KI) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HRT med østrogen alene*</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                     |                          |                                                                                    |
| 50–79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 21                                                                  | 0,8 (0,7–1,0)            | -4 (-6–0)**                                                                        |
| <b>Kombinert østrogen* + progestogen***</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                     |                          |                                                                                    |
| 50–79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 17                                                                  | 1,2 (1,0–1,5)            | +4 (0–9)                                                                           |
| <p>* konjugerte, ekvine østrogen (CEE)<br/> ** WHI-studien for kvinner uten uterus, viste ikke økt risiko for brystkreft.<br/> *** Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, ble det ikke funnet noen økt risiko i de første 5 behandlingsårene. Etter 5 år var risikoen høyere enn for ikke-brukere.<br/> KI = konfidensintervall</p> |                                                                     |                          |                                                                                    |

#### Risiko for endometriekreft

##### *Postmenopausale kvinner med intakt uterus*

Endometriekreft diagnostiseres hos ca. 5 av 1000 kvinner som har uterus og ikke bruker HRT. Hos kvinner med uterus anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene, da det øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Avhengig av behandlingens varighet og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier. Det er rapportert 5 til 55 ekstra tilfeller per 1000 kvinner i alderen 50–65 år i disse studiene.

Tillegg av progestogen til østrogen i minst 12 dager per syklus, kan forebygge denne økte risikoen. MWS-studien viser at 5 års bruk av kombinert HRT (sekvensiell eller kontinuerlig) ikke økte risikoen for endometriekreft (RR på 1,0 (0,8–1,2)).

#### Ovarialkreft

Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen-/progestogen-hormonsubstitusjonsbehandling har vært assosiert med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). Blant kvinner i alderen 50–54 år som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5-års periode, vil omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50–54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

#### Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3–3 ganger høyere relativ risiko for å utvikle venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av slike tilfeller er mer sannsynlig i løpet av det første året med HRT (se pkt. 4.4). Resultatene fra WHI-studiene er vist nedenfor:

**WHI-studier – Estimert relativ risiko for VTE ved 5 års bruk**

| Aldersgruppe (år)                                          | Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen | Relativ risiko (95 % KI) | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Peroralt, østrogen alene*</b>                           |                                                                     |                          |                                                                          |
| 50–59                                                      | 7                                                                   | 1,2 (0,6–2,4)            | 1 (-3–10)                                                                |
| <b>Peroralt, kombinert østrogen-progestogen</b>            |                                                                     |                          |                                                                          |
| 50–59                                                      | 4                                                                   | 2,3 (1,2–4,3)            | 5 (1–13)                                                                 |
| * Studie av kvinner uten uterus<br>KI = konfidensintervall |                                                                     |                          |                                                                          |

Risiko for koronar arteriesykdom

Risikoen for koronar arteriesykdom er noe forhøyet blant brukere av kombinert HRT med østrogen-progestogen i aldersgruppen over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskemisk slag

Bruk av HRT med østrogen alene og kombinert HRT med østrogen-progestogen, er forbundet med en opptil 1,5 ganger høyere relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag økes ikke ved bruk av HRT.

Denne relative risikoen er uavhengig av alder og behandlingsvarighet, men da baselinerisikoen i høy grad er aldersavhengig, vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT, øke med alder (se pkt. 4.4).

**WHI-studier– Estimert relativ risiko for slag ved 5 års bruk\***

| Aldersgruppe (år)                                                                                                                                        | Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen | Relativ risiko (95 % KI) | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT (95 % KI) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 50–59                                                                                                                                                    | 8                                                                   | 1,3 (1,1–1,6)            | 3 (1–5)                                                                            |
| * Det er ingen differensiering mellom iskemisk og hemoragisk slag, og tallene gjelder for både HRT med østrogen alene og kombinert østrogen-progestogen. |                                                                     |                          |                                                                                    |

Andre bivirkninger som er rapportert i forbindelse med østrogen-progestogenbehandling:

- Sykdommer i galleblære
- Hud- og underhudsforstyrrelser: kloasme, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens (alder >65 år) (se pkt. 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres

til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering kan gi kvalme og oppkast, og bortfallsblødning kan oppstå hos noen kvinner. Det er intet spesifikt antidot og behandling bør være symptomatisk.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Naturlige og halvsyntetiske østrogener, usammensatte preparater, ATC-kode: G03C A03

Progynova inneholder østradiolvalerat som er et prodrug av det syntetiske humane  $17\beta$ -østradiol.  $17\beta$ -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med humant østradiol. Det erstatter den tapte østrogenproduksjon hos kvinner i menopause og lindrer menopausale symptomer. Østrogen hindrer beintap som følger menopause eller fjerning av ovarier.

#### Informasjon om kliniske studier

Lindring av symptomer og blødningsmønstre grunnet østrogenmangel

- Lindring av menopausale symptomer ble oppnådd i løpet av de første ukene av behandlingen.

#### Forebygging av osteoporose

- Østrogenmangel ved menopause er forbundet med en økning av beinomsættningen og en reduksjon i beinmassen
- Effekten av østrogen på beinmineraltettheten er doseavhengig. Beskyttelsen synes å være effektiv så lenge behandlingen varer. Etter seponering av HRT, mistes beinmasse med samme hastighet som hos kvinner som ikke behandles.
- Data fra WHI-studien samt metaanalyse av andre studier viser at bruk av HRT, alene eller i kombinasjon med progestogen – gitt til hovedsakelig friske kvinner – reduserer risikoen for hofte-, vertebrale og andre osteoporotiske brudd. HRT kan også forhindre brudd hos kvinner med lav beintetthet og/eller etablert osteoporose. Slike data er imidlertid begrensede.
- Etter to års behandling med Progynova 2 mg, var økningen i ryggradens beinmineraltetthet (BMD) 5-6 %.
- Progynova 2 mg påvirket også BMD i hoften. Økningen etter to år var 3-5 % for lårhals.

#### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

##### *Absorpsjon*

Østradiolvalerat absorberes hurtig og fullstendig ved peroralt inntak. Steroidesteren spaltes til østradiol og valeriansyre under absorpsjonen og første leverpassasje. Samtidig metaboliseres østradiol videre, bl.a. til østron, østriol og østronsulfat. Bare rundt 3 % av østradiol er biotilgjengelig etter peroralt inntak av østradiolvalerat. Matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten av østradiol.

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av østradiol etter enkel intravenøs administrering er omkring 1 liter/kg.

#### *Metabolisme*

Etter spaltningen av den eksogene østradiolvaleratesteren, følger legemiddelmetabolismen biotransformasjonsveien til endogent østradiol. Østradiol metaboliseres hovedsaklig i lever, men også ekstrahepatisk i bl.a. tarm, nyre, skjelettmuskel og målorganer. Disse prosessene inkluderer dannelsen av østron, østriol, katekoløstrogen samt sulfat- og glukuronidkonjugater av disse forbindelsene, som alle er betydelig mindre østrogene eller til og med totalt uten østrogen effekt.

#### *Eliminasjon*

Den totale plasmaclearance av østradiol etter enkel intravenøs administrering viser betydelig variasjon i området 10-30 ml/minutt/kg. En del av østradiolmetabolittene skilles ut i gallen og gjennomgår såkalt enterohepatisk sirkulasjon. I siste trinn utskilles østradiolmetabolittene hovedsaklig som sulfater eller glukuronider i urinen.

#### *Steady state-forhold*

I forhold til én enkel dosering forventes omtrent dobbelt så høye plasmakonsentrasjoner av østradiol etter gjentatt dosering. Østradiolkonsentrasjonen varierer vanligvis mellom 30 pg/ml (minimumsnivå) og 60 pg/ml (maksimumsnivå). Østron som er en mindre aktiv østrogenmetabolitt, oppnår omtrent 8 ganger så høy plasmakonsentrasjon, mens østronsulfat oppnår ca. 150 ganger så høy konsentrasjon. Etter seponering av Progynova vil konsentrasjonene av østradiol og østron etter 2-3 dager være tilbake til samme nivå som før behandlingsstart.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Østrogener er karsinogene i dyreforsøk. Lokalisering av svulster varierer for ulike dyrearter. Mekanismen antas å være en vekstmodulerende effekt på ulike vev. Dyreforsøk viser dessuten at østrogener kan fremme veksten av allerede eksisterende levertumorer via en promotereffekt.

I reproduksjonsstudier ble det ikke funnet tegn på et teratogent potensial.

Da det ikke produseres ikke-fysiologiske plasmakonsentrasjoner av østradiol ved inntak av østradiolvalerat, så vil preparatet ikke representere noen risiko for et foster.

Som en hovedregel skal behandlingen seponeres dersom det oppstår graviditet.

*In-vitro* studier med 17β-østradiol ga ingen indikasjoner på et mutagent potensial.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Laktosemonohydrat  
Maisstivelse  
Povidon 25 000  
Talkum  
Magnesiumstearat  
Sukrose  
Povidon 700 000  
Makrogol 6 000  
Kalsiumkarbonat  
Montanglykolvoks  
Glyserol i 1 mg tabletter  
Titandioksid (E 171) i 1 mg tabletter  
Jernoksid, gult (E 172) i 1 mg tabletter

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakning bestående av:  
Strips laget av polyvinylkloridfilm med folie laget av aluminium med varmemeforsegling.

Progynova 1 mg: Kalenderpakning med blistre: 3 × 28 tabletter.  
Progynova 2 mg: Kalenderpakning med blistre: 3 × 28 tabletter.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AB  
Box 606  
SE-169 26 Solna

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

1 mg: 5474

2 mg: 5183

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

1 mg: Dato for første markedsføringstillatelse: 11. mai 1970

Dato for siste fornyelse: 29. august 2008

2 mg: Dato for første markedsføringstillatelse: 09. juni 1967

Dato for siste fornyelse: 29. august 2008

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

12.04.2024