

Progynon®

M R F

Bayer

Dragerad tablett 2 mg

(Vita, runda, 6,8 mm. Obs! Tabletten har ändrat färg från ljusblå till vit. Under en övergångsperiod kommer både den ljusblå och den vita tabletten att finnas på marknaden.)

Östrogen - systemisk effekt

Aktiv substans:

Estradiol

ATC-kod:

G03CA03

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Progynon® dragerad tablett 1 mg och 2 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-04-17.

Indikationer

- Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.

Endast Progynon 2 mg:

- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål, eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos, (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C-, protein S-, eller antitrombinbrist, se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Porfyri

Dosering

Kvinnor som fortfarande har regelbundna blödningar bör starta behandlingen på femte blödningsdagen. Patienter utan blödningar kan påbörja behandlingen vilken dag som helst.

Kvinnor som byter från en hormonell substitutionsbehandling ska påbörja behandlingen dagen efter det att föregående cykel avslutats.

Progynon ges antingen som kontinuerlig eller som cyklisk behandling. Dosen anpassas individuellt.

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

Kvinnor med kvarvarande livmoder: tillägg av gestagen som är godkänd för tillägg till östrogenbehandling ska ges.

Dosering

En tablett dagligen.

Administreringssätt

För oral användning.

Varje förpackning avser 28 dagars behandling. Behandlingen är kontinuerlig, vilket innebär att nästa förpackning ska påbörjas direkt utan uppehåll.

Kontinuerlig sekventiell behandling: 1 tablett Progynon dagligen utan uppehåll. Gestagentillägg ges under 12-14 dagar per månad.

Kontinuerlig kombinerad behandling: 1 tablett Progynon dagligen utan uppehåll tillsammans med gestagentillägg dagligen utan uppehåll.

Hysterektomerade kvinnor: 1 tablett Progynon dagligen utan uppehåll.

Cyklisk behandling: 1 tablett Progynon dagligen i 21 dagar, därefter 7 tablettfria dagar. Gestagentillägg ges under 12-14 dagar i varje treveckorsperiod tillsammans med Progynon.

Vid cyklisk och kontinuerlig sekventiell behandling uppträder vanligtvis en menstruationsliknande blödning 2-4 dagar efter avslutad gestagenbehandling.

Tabletterna bör sväljas hela med lite vätska vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Glömd tablett:

Glömd tablett bör tas så snart som möjligt. Om det gått mer än 24 timmar sedan tabletten skulle ha tagits behöver ingen extra tablett tas. Följande tabletter tas sedan fortsättningsvis på vanlig tid. Risken för genombrottsblödning eller stänklödning kan öka vid glömd tablett.

Hysterektomerade kvinnor rekommenderas inte gestagentillägg, utom i fall där endometrios tidigare diagnosticerats.

Vid osteoporosprofilax ska endast Progynon 2 mg användas.

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar

Progynon är inte indicerat för användning till barn och ungdomar.

Äldre

Det finns inga data som tyder på att dosjustering behöver ske hos äldre.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Progynon har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Progynon är kontraindicerat till kvinnor med allvarlig leversjukdom (se avsnitt Kontraindikationer). För kvinnor med nedsatt leverfunktion krävs noggrann övervakning och vid försämring av leverfunktionsmarkörer ska användningen av HRT avbrytas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Progynon har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Varningar och försiktighet

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

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

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet och bäckenet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukdomshistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vilkas frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan).

Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

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

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas om kontraindikationer uppträder (se avsnitt Kontraindikationer) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

- För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt Biverkningar). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.
- Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med enbart östrogen.
- För orala doser av estradiol > 2 mg, konjugerade ekvina östrogener > 0,625 mg och plåster > 50 mikrogram/dag har endometriesäkerheten vid gestagentillägg inte visats.
- Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.
- Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor, som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, om det finns kvarvarande endometrios.

Bröstcancer

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

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

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

Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har oftast rapporterat en liten ökning av risken för att få diagnosen bröstcancer som är lägre hos kvinnor som kombinationsbehandlats med östrogen-gestagen (se även avsnitt Biverkningar).

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

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

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

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är associerat med en 1,3 - 3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt Biverkningar).
- Patienter med anamnes på VTE eller kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk ytterligare. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt Kontraindikationer).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.
- Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4 - 6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av screening). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är allvarlig (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) ska Progynon endast användas efter noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet.
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför behandling med HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör preparatet sättas ut. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

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

Kombinerad östrogen-gestagenbehandling

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

Behandling med enbart östrogen

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

Ischemisk stroke

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

Hepatit C

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

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globuline, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Användning av HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.
- Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Interaktioner

Observera: Produktesumé för andra, samtidigt använda läkemedel, ska konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Progynon

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

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

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

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

Substanser med varierande effekt på clearance hos könshormoner:

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

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer.

Substanser som minskar clearance hos könshormoner (enzymhämmare)

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

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har vid samtidig administrering visat sig signifikant minska koncentrationen av lamotrigin i plasma på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan försämra anfallskontroll. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonell substitutionsbehandling och lamotrigin inte har studerats förväntas en liknande interaktion, som kan leda till minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

Andra interaktioner

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

Laboratorietester

Användningen av könshormoner kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, t ex kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laboratorievärden. För mer information se avsnitt Varningar och försiktighet, "Andra tillstånd".

Graviditet

Graviditet

Progynon är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Progynon ska behandlingen avbrytas omgående.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Progynon är inte indicerat under amning.

Trafik

Det har inte utförts studier för att undersöka effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av Progynon.

Biverkningar

Allvarliga biverkningar förknippade med användning av hormonbehandling nämns också i avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet. Dosberoende östrogena biverkningar uppträder hos 15-20 % av kvinnorna i början av behandlingen och försvinner vanligen vid fortsatt behandling.

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

Organsystem	Vanliga biverkningar >1/100, < 1/10	Mindre vanliga biverkningar >1/1000, <1/100	Sällsynta biverkningar >1/10000, <1/1000
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner	
Metabolism och nutrition	Viktökning eller viktminskning		
Psykiska störningar		Nedstämdhet	Oro, ökad libido eller minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Migrän
Ögon		Synstörningar	Svårighet att bära kontaktlinser
Hjärtat		Hjärtklappning	
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående	Dyspepsi	Flatulens, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Utslag, pruritus	Urtikaria, erythema nodosum	Hirsutism, akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelkramper
Reproduktions-organ och bröstkörtel	Uterina / Vaginala blödningar inklusive stänklödning (spotting)	Smärta i bröstet, ömhet i bröstet	Dysmenorré, flytning, premenstruell-liknande syndrom, bröstförstoring
Allmänna symtom		Ödem	Trötthet

Den MedDRA-term som lämpligast beskriver en viss biverkning anges.

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultaten från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och från den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Riskkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²). Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²) Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

Women's Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebo-gruppen efter 5 år	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener#			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)* ¹
Konjugerade östrogener + medroxyprogesteronacetat‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
*Observera att siffror avser 5 års deltagande i WHI-studien, där vissa kvinnor, både i placebo- och behandlingsgrupperna, kan ha haft tidigare exponering för HRT. #I WHI-studiens östrogenbehandlingsarm och tillhörande placeboarm ingick endast hysterektomerade kvinnor. ‡När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade. CI = konfidensintervall			

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebo-gruppen efter 5 år	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
^{1*} WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer			

Risken för endometriecancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer är ca 5 fall per 1000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometriecancer (se avsnitt Varningar och försiktighet). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometriecancer (Relativ Risk på 1.0 (0.8-1.2)).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

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

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50-54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare.

För kvinnor i åldern 50-54 år som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor att diagnostiseras med ovarialcancer under en femårsperiod.

Risk för venös tromboembolism

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

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebo-gruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)^{2*}			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
CI = konfidensintervall 2* Studie på kvinnor utan livmoder			

Risk för kranskärlssjukdom

- Risken för kranskärlssjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt Varningar och försiktighet).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk av stroke^{3*} över 5 års användningstid

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 års tid
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (-1 – 5)
³ *Ingen differentiering gjordes mellan ischaemisk och haemorragisk stroke.			

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Överdoserings kan orsaka illamående och kräkningar och bortfallsblödning kan förekomma hos vissa kvinnor. Det finns ingen specifik antidot och behandling bör vara symtomatisk.

Farmakodynamik

Den aktiva substansen, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist:
 - Besvär som atrofisk vaginit, blodvallningar och svettningar reduceras. Symtomlindring erhålls i regel redan under första behandlingscykeln.
- Osteoporosprofylax:
 - Östrogenbrist efter menopaus är associerad med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan.
 - Effekten av östrogen på benmineralinnehållet (Bone Mineral Density, BMD) är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
 - Resultat från WHI studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnosticerad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.
 - Efter 2 års behandling med Progynon hade benmineralinnehållet (BMD) i ländryggen ökat med 5-6 %.
 - Progynon hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter 2 år var 3-5% i lårbenshalsen.

Farmakokinetik

Estradiolvalerat:

Efter oral administrering absorberas estradiolvalerat fullständigt. Nedbrytningen till estradiol och valeriansyra sker under absorption i tarmslemhinnan eller vid den första passagen genom levern. Detta ger naturligt estradiol vilket metaboliseras vidare till metaboliter inkluderande estron, estriol katekol-östrogener samt sulfat- och glukuronid-konjugat. Efter oral administrering är biotillgängligheten av estradiol ca 3 %. Intag av mat påverkar inte biotillgängligheten av estradiol.

Maximal serumkoncentration av estradiol på ca 15 pg/ml (respektive ca 30 pg/ml) nås vanligen 4-9 timmar efter tablettintag. Inom ett dygn efter tablettintag har serumkoncentrationen av estradiol minskat till ca 8 pg/ml (respektive ca 15 pg/ml).

Estradiol binder till albumin och till SHBG (sex hormone binding protein).

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

Total clearance i plasma av estradiol efter en intravenös administrering varierar mellan 10-30 ml/min/kg. Metaboliterna utsöndras till största delen i urinen i form av glukuronider och sulfater.

Estradiolkoncentrationen i serum efter upprepad administrering varierar i genomsnitt från 15 pg/ml (respektive ca 30 pg/ml) till 30 pg/ml (respektive ca 60 pg/ml). Två till tre dygn efter avslutad behandling är koncentrationerna av estradiol och estron nere på samma nivåer som före initiering av behandling.

Prekliniska uppgifter

De toxikologiska egenskaperna hos estradiol och levonorgestrel är väl kända. Det finns inga data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller 1 mg respektive 2 mg estradiolvalerat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Laktosmonohydrat: 47 mg per 1 mg tablett; 46 mg per 2 mg tablett)

Sackaros: 34 mg

Förteckning över hjälpämnen

1 mg: Laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon 25 000 och 700 000, talk, magnesiumstearat, sackaros, makrogol 6000, kalciumkarbonat, glycerol, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), montanglykolvax.

2 mg: Laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon 25 000 och 700 000, talk, magnesiumstearat, sackaros, makrogol 6000, kalciumkarbonat, montanglykolvax.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Estradiol

Miljörisk: Användning av estradiol har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Estradiol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Estradiol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Estradiol valerate, estradiol hemihydrate

Estradiol valerate is an ester of estradiol. Estradiol hemihydrate is estradiol containing one molecule of water per molecule estradiol. The biological active moiety of these compounds is 17 β -estradiol. Therefore, this classification is based on estradiol.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

In order to normalize the different estradiol esters on the active ingredient estradiol, all sales volumes are adjusted to the molecular weight of estradiol. For polyestradiol phosphate the molecular weight of one unit estradiol phosphate is used.

Estradiol	272.4 g/Mol	--
Estradiol valerate	356.5 g/Mol	0.75
Estradiol hemihydrate	562.8 g/Mol	0.48

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

Where:

A = 24.08 kg estradiol equivalents as the total of 19.02 kg estradiol valerat and 19.72 kg estradiol hemihydrate (total sales data in Sweden in 2019 from IQVIA database).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (1)(1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (1)

Based on this formula and data the PEC was calculated as $0.0036 \mu\text{g/L} = 3.6 \text{ ng/L}$.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

(All studies were performed with estradiol as active moiety in estradiol-esters such as valerate or hemihydrate)

Algae (Desmodesmus subspicatus):

EC50 72 h (growth inhibition, growth rate) = $> 3100 \mu\text{g/L}$ (as estradiol) (OECD TG 201).

(2)(1)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Chronic toxicity NOEC 21 days (reproduction) = $\geq$

$139 \mu\text{g/L}$ (reproduction, mortality) (FDA TAD 4.09). (3)

Fish:

Acute toxicity (Rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*)

LC50 96 h (mortality) = $> 500 \mu\text{g/L}$ (guideline FDA TAD 4.11). (4)

Chronic toxicity (fathead minnow *Pimephales promelas*):

EC10 56 d (weight) = $0.008 \mu\text{g/L}$ (EPA FIFRA Subdev. E, 72-5). (5)

The lowest chronic NOEC or EC10 was determined with fish (*Pimephales promelas*) and used to calculate the PNEC applying an assessment factor of 10: $0.008 \mu\text{g/L} / 10 = 0.0008 \mu\text{g/L} = 0.8 \text{ ng/L}$.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The PEC/PNEC ratio calculates as $3.6 \text{ ng/L} / 0.8 \text{ ng/L} = 4.5$, i.e. the ratio is > 10 , which justifies the phrase "Use of estradiol has been considered to result in moderate environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: not readily biodegradable, but significant mineralization

Estradiol was studied for aerobic biodegradability in a study according to OECD 301 B and in two studies according to FDA TAD 3.11. In all studies, estradiol was determined to degraded to more than 60 % after 28 days, however, failing the criterion for ready biodegradation.(6)(7)(8)

Abiotic degradation

Hydrolysis: Estradiol is hydrolytically stable (9).

Due to the high mineralization rate in the ready biodegradability test, the phrase “estradiol (as valerate or hemihydrate) is slowly degrading in the environment” applies.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient: Log KOW 4.03 (FDA TAD 3.02) (10).

In addition, a bioaccumulation study according to OECD TG 305 was conducted (11). 20 fish (*Lepomis macrochirus*) were exposed to ¹⁴C labeled estradiol as well as 40 fish in the tap water control and exposed for an uptake period of 22 days, followed by 8 days depuration. There were 2 replicates per treatment and 1 for the control.

The test substance solution was delivered continuously to the tanks. The nominal concentration of estradiol in the water was 276 ng/L. The concentration of the test substance in the fish and in the water was determined in the uptake and depuration phase of the test.

The ¹⁴C concentration in the fish was analyzed by liquid scintillation after oxidative degradation of the fish in samples taken on day 4, 6, 10, 14, 21, 24, 26, and 30. The ¹⁴C concentration in the water was analyzed by liquid scintillation in samples taken at the same time points.

The bioconcentration factor in fish (BCF_{ss}) was calculated as the ratio of the mean values of the ¹⁴C concentration in fish and in water.

The BCF_{ss} was 108.8 (normalized to 6% lipid: 85.9). The uptake rate constant (k₁) was 1.1, the depuration rate constant (k₂) was -2.2. The DT₅₀ for depuration was determined with 3.2 days, indicating a rapid turnover of estradiol. This finding could be expected, since estradiol is an endogenous hormone metabolized rapidly during normal physiological processes.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

The log KOW of 4.03 fulfills the screening criterion, while the BCF of 108.8 is clearly below the threshold of 500. Therefore, the phrase “The substance has a low potential for bioaccumulation” applies.

Excretion (metabolism)

Estradiol valerate are readily cleaved into estradiol and valeric acid. Estradiol undergoes the same metabolic pathways as endogenous estrogen, i.e. it is further metabolized into the major metabolites estrone, estriol, estrone sulfate and estrone glucuronide (12), (13), (14).

PBT/vPvB assessment

As the BCF of estradiol is 108.8 and clearly below the threshold of 2000 the substance is not PBT or vPvB.

References

- (1) ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- (2) Growth inhibition test with estradiol (ZK 5018) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20020260, report no. A30506 (2006)
- (3) Reproduction and chronic immobilization study of estradiol in *Daphnia magna*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX96156, report no. AQ94 (2001)
- (4) Acute toxicity of 17β-estradiol with the rainbow trout. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX95070, report no. A05662 (2001)
- (5) Evaluation of the reports entitled: [14C]Ethinylestradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*); [14C]Ethinylestradiol – Extended early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*); [14C]Ethinylestradiol – Partial life-cycle toxicity test with adult fathead

minnow (*Pimephales promelas*); 17 β estradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*); 17 β estradiol – Extended early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*); 17 β estradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*). Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST19960143, report no. No. B945 (1999)

(6) Study of aerobic biodegradability of estradiol. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX95270, report no. A05658 (2001)

(7) Study on the biodegradability of estradiol in the CO₂-evolution test (Modified Sturm- Test). Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST19970041, report no. A05659 (2001)

(8) Study of aerobic biodegradability of estradiol. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX96181, report no. A05814 (2001)

(9) Estradiol/ZK 5018/Report on physicochemical properties/Rate of hydrolysis. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. 0353, report no. N408 (2001)

(10) Estradiol/ZK 5018/Report on physicochemical properties/Water solubility/Noctanol/ water partition coefficient. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. 2966, report no. A02014 (2000)

(11) Bioconcentration flow-through fish test with estradiol [BAY 86-5435 (14-C)]. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no. TOXT7082197, report no. A52549 (2011)

(12) Hobkirk, R., Mellor, J. D., Nilsen, M.: In vitro metabolism of 17 β -estradiol by human liver tissue. Can. J. Biochem. 53, 903-906 (1975). (1.6.1.3.1 Hobkirk et al. 1975)

(13) Lievertz, R.W.: Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. Am. J. Obstet. Gynecol. 156, 1289-1293 (1987). (1.6.1.3.1 Lievertz 1987)

(14) Slaunwhite, R.W, Kirdani, R.Y., Sandberg A.A.: Metabolic aspects of estrogens in man. In: Greep, R. O., Astwood, E. B. (Eds.): Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology, Vol. 2, Female Reproductive System, part 1, Chapter 21, American Physiology Society, Washington DC, 1973, pp. 485-523. (1.6.1.3.1 Slaunwhite et al. 1973)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Dragerad tablett.

Progynon 1 mg: Tabletterna är gula, runda och har en diameter på 6,8 mm.

Progynon 2 mg: Tabletterna är vita, runda och har en diameter på 6,8 mm.

Förpackningsinformation

Dragerad tablett 1 mg gula, runda, 6,8 mm

3 x 28 styck blister, 87:36, F

Dragerad tablett 2 mg Vita, runda, 6,8 mm. Obs! Tabletten har ändrat färg från ljusblå till vit. Under en övergångsperiod kommer både den ljusblå och den vita tabletten att finnas på marknaden.

3 x 28 styck blister, 112:05, F