

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Progynova mite-Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Dragee enthält:
Estradiolvalerat 1,00 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
47,22 mg Lactose-Monohydrat
33,5mg Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Beige, überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen oder hysterektomierten Frauen.
- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, die ein hohes Risiko zukünftiger Frakturen haben und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Die alleinige Anwendung dieses Arzneimittels (ohne gleichzeitige regelmäßige Gabe eines Gestagens) zur Behandlung in den Wechseljahren darf jedoch nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor (siehe auch 4.4)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einmal täglich 1 Dragee.

Die Dragees werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Es spielt keine Rolle, zu welcher Tageszeit die Patientin das Dragee einnimmt, aber sobald sie sich für eine bestimmte Zeit entschieden hat, sollte sie diesen Zeitpunkt täglich beibehalten.

Für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome, ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer (siehe auch Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Therapiebeginn

Hysterektomierte Patientinnen können die Therapie zu jedem Zeitpunkt beginnen

Wechsel von einer anderen HRT (zyklisch, kontinuierlich sequentiell oder kontinuierlich kombiniert):

Frauen, die von einer anderen HRT wechseln, sollten den derzeitigen Therapiezyklus beenden, bevor sie mit der Progynova mite-Behandlung beginnen.

Art der Anwendung

Jeder Blisterstreifen enthält Dragees für eine 20-tägige Behandlung. Nach jedem 20-tägigen Behandlungszyklus sollte eine Einnahmepause von ca. einer Woche eingelegt werden (zyklische Hormonsubstitutionstherapie), um eine zu starke Proliferation des Endometriums zu vermeiden.

Die Drageeeinnahme kann jedoch auch nach Absprache mit dem Arzt täglich fortgesetzt werden (kontinuierliche Hormonsubstitutionstherapie). Im letzteren Fall wird mit einer neuen Zykluspackung begonnen, sobald die vorherige aufgebraucht ist.

Kombinationsbehandlungsschema:

Bei nicht hysterektomierten Patientinnen muss die Behandlung mit Progynova mite Dragees mit einem Monogestagen mit entsprechender Indikation kombiniert werden. Die Dosierung und Art der Anwendung erfolgt gemäß der Anleitung des Monogestagens (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei hysterektomierten Frauen wird der Zusatz eines Gestagens nicht empfohlen, außer in Fällen, in denen eine Endometriose diagnostiziert wurde.

Der Arzt sollte geeignete Hilfestellungen leisten, um die Compliance der Patientin mit der empfohlenen Kombinationstherapie zu erleichtern und sicherzustellen.

Vergessene Dragees

Wurde die Drageeeinnahme zum üblichen Zeitpunkt vergessen, so sollte die Einnahme des vergessenen Dragees so bald wie möglich nachgeholt werden.

Sind seit der vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht die Einnahme nicht mehr nachgeholt zu werden.

Wurden mehrere Dragees vergessen, können Blutungen auftreten.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Progynova mite-Dragees dürfen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor (siehe auch 4.1).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen sind Progynova mite-Dragees kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

4.3 Gegenanzeigen

Wenn eine der nachfolgend genannten Erkrankungen oder Zustände vorliegt, darf keine HRT begonnen werden. Bei Auftreten einer der Erkrankungen oder Zustände unter HRT muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

- Bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese;
- Andere bestehende oder vermutete estrogenabhängige Tumoren (z.B. Endometriumkarzinom);
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen;
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- Bestätigte bestehende oder vorangegangene idiopathische venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- Hohes Risiko für venöse oder arterielle Thrombosen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- Bestehende oder vorangegangene arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall);
- Akute Lebererkrankungen oder Lebererkrankungen in der Anamnese solange die Leberfunktionswerte noch nicht im Normbereich liegen;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Porphyrie;
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progynova mite-Dragees eignen sich nicht zur Schwangerschaftsverhütung. Ebenso wenig kann das Präparat die Fertilität wiederherstellen.

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Hinweise für die Risiken im Zusammenhang mit HRT bei der Behandlung von prämaturer Menopause sind beschränkt. Jedoch ist möglicherweise aufgrund des geringen absoluten Risikos für jüngere Frauen die Bilanz von Nutzen und Risiko ausgewogener als bei älteren Frauen.

Ärztliche Untersuchung/Kontrolluntersuchung

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Becken und Mammæ) soll sich an diesen Anamnesen sowie den „Gegenanzeigen“ und „Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der einzelnen Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Mammæ sie Ihrem Arzt oder der Krankenschwester mitteilen sollen (siehe folgenden Abschnitt "Mammakarzinom"). Die Untersuchungen, einschließlich geeignete Bildgebungsgeräte wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig

üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern:

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormonersatztherapie verschlechtert hat, soll die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Progynova mite-Dragees wieder auftreten oder sich verschlechtern könnten:

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose;
- Thromboembolische Erkrankungen in der Anamnese;
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenome);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen;
- Systemischer Lupus erythematodes;
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose;
- Chorea minor.

Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Estrogene die Symptome des Quincke-Ödems beeinflussen oder verstärken.

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie:

- Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten: Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg.
- Erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen.
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -karzinom

Bei Frauen mit einem intakten Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8.).

Der berichtete Anstieg des Risikos eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie gegenüber Nichtanwenderinnen ist 2 bis 12-fach größer, abhängig von der Dauer der Behandlung und der Dosierung des Estrogens (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben. Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie bei nicht hysterektomierten Frauen verhindert dieses zusätzliche Risiko gegenüber einer Estrogen-Monotherapie.

Die endometriale Unbedenklichkeit eines zusätzlichen Gestagens bei oralen Dosen von >2mg Estradiol, >0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen und Pflastern mit >50 µg/Tag ist nicht bestätigt.

Eine Kombinationstherapie mit Gestagenen sollte auch bei hysterektomierten Frauen mit Endometriose in der Anamnese erfolgen. Über die Entwicklung von Karzinomen in extrauterinen Endometrioseherden bei alleiniger Gabe von Estrogenen wurde berichtet.

In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämaligener oder maligner Umwandlung von Endometriose-Restherden führen. Daher wird in Fällen, in denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, die Gabe von Gestagen zusätzlich zur Estrogensersatztherapie empfohlen, insbesondere wenn bekannt ist, dass Endometriose-Restherde vorliegen.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen insgesamt auf ein erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges, Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten. Möglicherweise gilt dies auch für eine Therapie mit Estrogen-Präparaten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie

In einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie, die Women's Health Initiative Study (WHI), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben.

Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (höchstens fünf) Jahre nach Behandlungsende zum Ausgangswert zurück.

HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Diagnose von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinome sind seltener als Mammakarzinome.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige andere Studien, einschließlich der WHI-Studie, weisen darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung kombinierter HRTs vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3 – 3 fach erhöhten Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten mit anamnestisch bekannter VTE oder Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko, eine HRT kann dieses Risiko erhöhen.
- Allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine VTE sind: Anwendung von Estrogenen, zunehmendes Alter, positive Eigen- bzw. Familienanamnese, größere chirurgische Eingriffe, längere Ruhigstellung, erhebliche Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.
- Wie bei allen postoperativen Patienten ist prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen größte Bedeutung beizumessen. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, insbesondere bei Eingriffen im Abdomen sowie bei orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten soll eine vorübergehende Unterbrechung der HRT, wenn möglich vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff, in Betracht gezogen werden. Die Behandlung soll erst dann wiederaufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Eigenanamnese, jedoch mit einem erstgradigen Verwandten mit Thrombose in jungen Jahren in der Familienanamnese, kann ein Screening angeboten werden, nachdem die Patientin über dessen Grenzen beraten wurde (nur ein Teil thrombophiler Defekte wird durch Screening erfasst). Wird ein anderer als ein bei Familienmitgliedern vorliegender thrombophiler Defekt gefunden oder ist der Defekt "schwerwiegend" (z.B. Antithrombin-, Protein S- oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulanzen behandelt werden, ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT vorzunehmen.
- Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn Symptome einer VTE auftreten. Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z.B.: schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalles für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Lebertumore

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen hormoneller Substanzen, wie in Progynova mite-Dragees enthalten, gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

- Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- bzw. Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen bei Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie unter Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel beschrieben wurden, die zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führten.
- Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidal Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-I-Antitrypsin, Ceruloplasmin).
- Da gelegentlich Chloasmen (besonders bei Frauen, die in der Schwangerschaft Chloasmen hatten) auftreten können, sollte während einer Hormonersatztherapie direkte Bestrahlung mit Sonnen- und UV-Licht vermieden werden.
- Die Verwendung einer HRT erhöht die kognitive Funktion nicht. Es gibt einige Beweise für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit der Behandlung mit einer kontinuierlich kombinierten HRT oder HRT mit Estrogen-Monopreparaten beginnen.

Ein genereller Zusammenhang zwischen HRT-Anwendung und dem Entstehen einer klinischen Hypertonie wurde nicht gezeigt. Zwar wurde bei Frauen unter HRT von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet, ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg ist jedoch selten. Entwickelt sich jedoch in Einzelfällen während der HRT-Anwendung eine anhaltende klinisch signifikante Hypertonie, ist ein Abbruch der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Obwohl eine HRT einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben kann, besteht im Allgemeinen keine Notwendigkeit zur Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen. Dennoch sollen diese Frauen sorgfältig überwacht werden.

Einige Patientinnen entwickeln unerwünschte Auswirkungen der Estrogenstimulation wie abnorme uterine Blutungen. Häufige oder anhaltende abnorme uterine Blutungen während der Behandlung erfordern eine Beurteilung des Endometriums.

Uterine Leiomyome können sich unter dem Einfluss von Estrogenen vergrößern. In diesem Fall sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls eine Endometriose reaktiviert wird, wird ein Behandlungsabbruch empfohlen.

Leidet eine Patientin an Prolaktinomen, ist eine strenge medizinische Überwachung (einschließlich regelmäßiger Bestimmung der Prolaktinspiegel) erforderlich.

Progynova mite-Dragees enthalten Lactose und Saccharose. Patientinnen mit seltenen angeborenen Störungen wie Fructose-/Galactoseintoleranz, LAPP-Lactase-Defizit, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Progynova mite Dragees

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion) z.B.:

Die Metabolisierung von Estrogenen kann durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die dafür bekannt sind, Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme wie Antikonvulsiva (z.B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramid und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, zu induzieren, verstärkt werden.

Klinisch kann sich ein gesteigerter Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen in einer herabgesetzten Wirkung und in einem veränderten uterinen Blutungsprofil bemerkbar machen.

Eine Enzyminduktion kann schon nach einigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb weniger Wochen gesehen werden. Nach Behandlungsende kann eine Enzyminduktion ca 4 Wochen lang erhalten bleiben.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern, inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen erhöhen oder senken. Die Auswirkung dieser Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen verringern (Enzyminhibitoren)

Starke und mittlere CYP3A4 Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Macrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem, und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogenen erhöhen.

Substanzen, die einer substantiellen Konjugation unterliegen (z.B. Paracetamol), können die Bioverfügbarkeit von Estradiol durch Hemmung des Konjugationssystems während der Resorption erhöhen.

Andere Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen:

Die Anwendung von Sexualsteroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Dies schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

Weitere Informationen siehe unter Abschnitt 4.4 „Sonstige Erkrankungen“

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme von Progynova mite Dragees ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn es zu einer Schwangerschaft während der Therapie mit Progynova mite-Dragees kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten relevanten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Estrogen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

Stillzeit

Die Einnahme von Progynova mite ist in der Stillzeit kontraindiziert. Geringe Mengen von Sexualhormonen können in die Muttermilch gelangen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen bezüglich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der HRT sind auch im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ angeführt. Die untenstehende Tabelle listet unerwünschte Wirkungen, über die Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie berichteten (Post-Marketing-Überwachung) auf:

Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (< 1/1000)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme oder		

Systemorganklassen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Selten ($< 1/1000$)
	Gewichtsabnahme,		
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung	Ängstlichkeit herabgesetzte Libido gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Migräne
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Kontaktlinsen-Intoleranz
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen, Übelkeit	Dyspepsie, Appetitzunahme	Erbrechen Blähungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag Pruritus	Erythema nodosum, Erythema multiforme, Chloasma, vaskuläre Purpura Urtikaria,	Hirsutismus Akne, Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Blutungen aus dem Uterus und der Vagina inklusive Schmierblutungen	Brustschmerzen Brustspannen	Dysmenorrhoe vaginaler Ausfluss Symptome ähnlich wie prämenstruelles Syndrom Brustvergrößerung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Müdigkeit

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie länger als 5 Jahre erhalten haben, ist das Risiko einer Brustkrebsdiagnose 2-fach erhöht.
- Ein erhöhtes Risiko ist bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie wesentlich niedriger als bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Dauer der Anwendung (siehe Abschnitt 4.4).
- Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI) und der größten epidemiologischen Studie (MWS):

Million Women Studie (MWS) - geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	zusätzliche Fälle pro 1000 Nichtanwenderinnen von HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren ¹	Risikoverhältnis & 95%CI #	zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen von HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% CI)
		Estrogenmono-HRT	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

		Estrogen-Gestagen-Kombination	
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
¹ aus Inzidenzraten aus Basisdaten in entwickelten Ländern erstellt # Gesamtrisikoverhältnis. Das Risikoverhältnis ist nicht konstant, sondern nimmt mit zunehmender Anwendungsdauer zu. Anmerkung: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs in den einzelnen EU-Ländern unterschiedlich ist, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional dazu.			

US WHI -Studien (Women's Health Initiative Studies) - zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen in der Placebo-Gruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risikoverhältnis & 95%CI	zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen von HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%CI)
Estrogenmono-CEE			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) *
CEE+MPA Estrogen-Gestagen**			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

* WHI Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Risiko zeigten

**Wurde die Auswertung auf Frauen beschränkt, die vor der Studie kein HRT angewendet hatten, zeichnete sich während der ersten 5 Jahre der Anwendung kein erhöhtes Risiko ab: nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei Nicht-Anwenderinnen.

Risiko für ein Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit einem intakten Uterus

Das Risiko eines Endometriumkarzinoms liegt bei 5 von 1000 Frauen mit einem intakten Uterus, die HRT nicht anwenden.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis variiert das Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 Extrafällen, die bei 1000 Frauen zwischen 50 und 65 Jahren diagnostiziert wurden.

Die Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage per Zyklus kann vor einem erhöhten Risiko schützen. In der Million Women Studie erhöhte eine 5-jährige Therapie von kombinierter HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht.

Risiko eines Ovarialkarzinoms

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Diagnoserisiko eines Ovarialkarzinoms verbunden (s. Abschnitt 4.4)..

Eine Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien ergab ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bei Frauen, die derzeit eine HRT anwenden verglichen mit Frauen, die niemals eine HRT angewendet haben (RR 1.43, 95%CI 1.31-1.56). Bei Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren. ergab sich nach 5 Jahren HRT 1 zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen. Bei Frauen von 50 bis 54 Jahren, die keine HRT angewendet haben, wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren bei ca 2 Frauen von 2000 ein Ovarialkarzinom diagnostiziert.

Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE)

HRT ist mit einem 1,3 – 3-fach erhöhten relativen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolie, verbunden. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4), die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

WHI -Studien - zusätzliches VTE-Risiko bei 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen in der Placebo-Gruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risikoverhältnis & 95%CI	zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen von HRT
orales Estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
orale Estrogen-Gestagen-Kombination			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

*Studie bei hysterektomierten Frauen

Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK)

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Anwenderinnen über 60 Jahren unter einer kombinierten Estrogen-Progestagentherapie leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko eines ischämischen Schlaganfalles

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen-Gestagentherapie ist mit einem bis zu 1,5fachen relativen Risikos eines Schlaganfalles verbunden. Das Risiko eines hämorrhagischen Insultes erhöht sich während einer HRT nicht.

Dieses relative Risiko ist nicht abhängig vom Alter der Anwenderin oder der Dauer der Anwendung, das generelle Risiko ist jedoch stark altersabhängig, das allgemeine Risiko eines Schlaganfalles bei Frauen, die eine HRT anwenden, steigt mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI -Studien - zusätzliches Risiko eines ischämischen Insults* bei 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen in der Placebo-Gruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risikoverhältnis & 95%CI	zusätzliche Fälle pro 1000 Anwenderinnen von HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

*Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet wurden:

- Erkrankungen der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen verursachen und es können bei manchen Frauen Entzugsblutungen auftreten.

Es gibt kein spezifisches Antidot und die Behandlung sollte symptomatisch sein.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein
ATC Code: G03CA03

Estradiolvalerat

Der Wirkstoff Estradiolvalerat, ein Ester des synthetischen 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Estradiol ident.. Es ergänzt die bei menopausalen Frauen nachlassende körpereigene Estrogenproduktion und lindert somit menopausale Symptome.

Estrogene beugen dem Verlust von Knochenmasse nach der Menopause oder einer Ovariectomie vor.

Die Ovulation wird während der Anwendung von Progynova mite-Dragees nicht gehemmt und die endogene Hormonproduktion wird kaum beeinflusst.

Im Rahmen klinischer Prüfungen erhobene Daten:

Linderung der Estrogenmangelsymptome und Blutungsmuster

Während des Klimakteriums kann die Abnahme und letztendliche Einstellung der Estradiolsekretion durch die Ovarien zur Instabilität der Wärmeregulation führen und so Hitzewallungen verursachen, die mit Schlafstörungen und übermäßigem Schwitzen einhergehen, sowie urogenitale Atrophie mit Symptomen wie Trockenheit der Vagina, Dyspareunie und Harninkontinenz. Weniger spezifisch, aber oft als Teil des klimakterischen Syndroms erwähnt, sind Symptome wie Angina-pectoris-artige Beschwerden, Herzklopfen, Reizbarkeit, Nervosität, Energieverlust und Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit, Verlust der Libido und Gelenk- und Muskelschmerzen.

Die HRT bessert viele dieser Symptome des Estradiolmangels bei menopausalen Frauen. HRT hat einen positiven Effekt auf den Kollagengehalt und die Dicke der Haut und kann den Prozess der Faltenbildung verlangsamen.

Eine Linderung der menopausalen Symptome konnte in den ersten wenigen Wochen der Behandlung erreicht werden.

Osteoporoseprävention

Der Estrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse.

HRT verringert eine Knochenresorption und verlangsamt oder unterbindet einen postmenopausalen Knochenverlust. Es gibt keine Hinweise, dass eine HRT eine Wiederherstellung der Knochenmasse auf prämenopausales Niveau bewirkt.

Die Wirkung von Estrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar solange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT kann auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, es liegen jedoch nur begrenzte Hinweise diesbezüglich vor.

Anwendungsbeobachtungen und die WHI Studie mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) lassen eine Verringerung der Kolonkarzinomorbidity bei postmenopausalen Frauen unter HRT vermuten. In der WHI Studie zu einer Monotherapie wurde keine Risikoreduktion beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob diese Beobachtungen auch auf andere HRT-Produkte zutreffen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Estradiolvalerat wird rasch und vollständig resorbiert. Der Steroidester wird während der Resorption und des First-Pass-Metabolismus in der Leber in Estradiol und Valeriansäure gespalten. Gleichzeitig unterliegt Estradiol einem umfangreichen weiteren Metabolismus, z.B. zu Estron, Estriol und Estronsulfat. Nur ca. 3 % von Estradiol sind nach oraler Verabreichung von Estradiolvalerat bioverfügbar. Die Bioverfügbarkeit von Estradiol wird nicht durch die Nahrung beeinflusst.

Verteilung

Die Serumspitzenkonzentration von ca. 15 pg/ml Estradiol wird meist 4-9 h nach der Drageeeinnahme erreicht. Innerhalb von 24 h nach der Einnahme fallen die Estradiolserumspiegel auf einen Wert von ca. 8 pg/ml. Estradiol bindet an Albumin und an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Der freie Anteil von Estradiol im Serum beträgt ca. 1-1,5 % und der SHBG-gebundene Anteil liegt im Bereich von 30-40 %. Das fiktive Verteilungsvolumen von Estradiol nach einmaliger intravenöser Gabe beträgt ca. 1l/kg.

Biotransformation

Nach der Esterspaltung von exogen verabreichtem Estradiolvalerat folgt der Metabolismus des Arzneimittels den Biotransformationswegen des endogenen Estradiols. Estradiol wird überwiegend in der Leber, aber auch extrahepatisch, z.B. im Darm, in der Niere, den Skelettmuskeln und in den Zielorganen verstoffwechselt. Diese Prozesse beinhalten die Bildung von Estron, Estriol, Katecholestrogenen und Sulfat- und Glukuronidkonjugaten dieser Verbindungen, die alle deutlich weniger oder gar nicht estrogenartig wirken.

Elimination

Die Gesamtserumclearance von Estradiol nach einmaliger intravenöser Verabreichung zeigt eine hohe Variabilität im Bereich von 10-30 ml/min/kg. Ein gewisser Anteil der Estradiolmetaboliten wird mit der Galle ausgeschieden und durchläuft den sogenannten enterohepatischen Kreislauf. Letztendlich werden die Estradiolmetaboliten hauptsächlich als Sulfate und Glukuronide mit dem Urin ausgeschieden.

Steady-state-Bedingungen

Im Vergleich zu einer einmaligen Dosis sind nach wiederholter Gabe ca. doppelt so hohe Serumspiegel von Estradiol zu erwarten. Die Estradiolkonzentration schwankt im Durchschnitt zwischen 15 pg/ml (minimaler Wert) und 30 pg/ml (maximaler Wert). Estron, als weniger estrogen wirkender Metabolit, erreicht ca. 8-fach höhere Serumkonzentrationen, Estronsulfat erreicht ca. 150-fach höhere Konzentrationen. Nach Absetzen der Behandlung werden die vor der Behandlung bestehenden Estradiol- und Estronspiegel innerhalb von 2-3 Tagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Estradiol ist gut bekannt. Es gibt keine zusätzlichen relevanten präklinischen Daten für den Verschreiber als diejenigen, die schon in anderen Abschnitten dieser Fachinformation inkludiert sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Polyvidon 25 000, Talkum, Magnesiumstearat, Saccharose, Polyvidon 700 000, Macrogol 6 000, Calciumcarbonat, Glycerol, Titandioxid (E171), Eisenoxidpigment gelb, Montanglycolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Progynova mite-Dragees sind in 3 Blistern zu je 20 Stück in Blisterstreifen mit transparenter Folie aus Polyvinylchlorid und metallischer Folie aus Aluminium (matte Seite heißsiegelfähig) verpackt.

Packung mit 60 Dragees

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

14422

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 1970

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

REZEPT-/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.