

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trisekvens tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder:

Blå tablett: Østradiol 2 mg (som østradiolhemihydrat).

Hvit tablett: Østradiol 2 mg (som østradiolhemihydrat) og noretisteronacetat 1 mg.

Rød tablett: Østradiol 1 mg (som østradiolhemihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat.

Hver rød filmdrasjert tablett inneholder laktosemonohydrat 37,3 mg.

Hver hvit filmdrasjert tablett inneholder laktosemonohydrat 36,3 mg.

Hver blå filmdrasjerte tablett inneholder laktosemonohydrat 36,8 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Blå filmdrasjert, bikonveks tablett innpreget med NOVO 280. Diameter: 6 mm.

Hvit filmdrasjert, bikonveks tablett innpreget med NOVO 281. Diameter: 6 mm.

Rød filmdrasjert, bikonveks tablett innpreget med NOVO 282. Diameter: 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Hormonell substitusjonsbehandling (HRT) mot symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner minst 6 måneder etter siste menstruasjon.

Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner som har høy risiko for frakturer, og som ikke tåler andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der slike legemidler er kontraindisert (se også pkt. 4.4).

Erfaringen med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Trisekvens er et kontinuerlig sekvensielt kombinasjonspreparat til HRT. Østrogenet doseres kontinuerlig. Progestogenet gis i tillegg i 10 dager i hver 28 dagers syklus sekvensielt.

Det tas 1 tablett daglig uten opphold, fortrinnsvis på samme tid hver dag, i følgende rekkefølge: Østrogenbehandling (blå, filmdrasjert tablett) i 12 dager etterfulgt av 10 dager med østrogen/progestogenbehandling (hvit filmdrasjert tablett) og 6 dager med østrogenbehandling (rød filmdrasjert tablett).

En menstruasjonslignende blødning kommer vanligvis i løpet av perioden man tar røde tabletter.

Etter inntak av den siste røde tabletten skal behandlingen fortsettes neste dag med den første blå tabletten i en ny pakning.

Hos kvinner som ikke får HRT eller kvinner som går over fra et kontinuerlig kombinasjons HRT preparat, kan behandlingen med Trisekvens starte på hvilken som helst passende dag. Kvinner som går over fra en annen sekvensiell HRT behandling bør starte dagen etter at forrige behandlingsregime er ferdig.

Ved oppstart og ved fortsatt behandling av postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dose og den korteste varighet brukes (se også pkt 4.4).

Hvis pasienten har glemt å ta en tablett bør tabletten tas så snart som mulig innen de neste 12 timene. Hvis det har gått mer enn 12 timer, bør tabletten kastes. Forglemmelse av en dose kan øke sannsynligheten for gjennombruddsblødning og sporblødning.

4.3. Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente, tidligere eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft)
- Udiagnostisert genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller pågående venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Aktiv eller tidligere arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel eller antitrombin-mangel (se pkt. 4.4))
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør HRT bare startes hvis symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst en gang per år og HRT bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Det er begrenset med informasjon vedrørende risikoen knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause. På grunn av den lave absolutte risikoen hos yngre kvinner kan likevel balansen av nytte og risiko være mer fordelaktig hos yngre enn hos eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandlingen med HRT startes opp eller gjenopptas bør det foretas en komplett sykehistorie av pasienten og nærmeste familie. Legeundersøkelsen (inkludert undersøkelse av underliv og bryst) bør sammenholdes med sykehistorien, kontraindikasjoner og advarsler for bruk. Rutinemessig kontroll anbefales under behandlingen, og hvor ofte og hvordan avhenger av den enkelte kvinne. Kvinner bør rådes om hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til legen eller sykepleieren (se «Brystkreft» nedenfor). Undersøkelser inkludert egnet bildediagnostikk f.eks. mammografi, bør foretas i henhold til gjeldende screening-praksis, men tilpasset den enkeltes medisinske behov.

Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av følgende tilstander er tilstede, har forekommet tidligere og/eller har forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling bør pasienten overvåkes nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Trisekvens, spesielt gjelder dette:

- Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se under)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. 1. grads arvelig disposisjon for brystkreft
- Hypertensjon

- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Kolelitiase
- Migrene eller (sterk) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otsklerose.

Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller nedsatt leverfunksjon
- Signifikant økt blodtrykk
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet.

Endometriehyperplasi og karsinom

Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom økt når østrogener gis alene over lengre tid. Det er rapportert at risikoen for endometriekreft blant kvinner som bruker østrogen alene er 2 til 12 ganger høyere enn hos kvinner som ikke bruker HRT, og er avhengig av behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8). Etter at behandling er avsluttet kan risikoen forbli økt i mer enn 10 år.

Tillegg av et progestogen syklisk i minst 10 dager pr måned/28 dagers syklus eller kontinuerlig kombinert østrogen- progestogen behandling hos kvinner med intakt uterus, hindrer denne økte risikoen som er forbundet med HRT med østrogen alene.

Gjennombruddsblødning og sporblødning kan forekomme i løpet av de første månedene av behandlingen. Hvis gjennombruddsblødning eller sporblødning fortsetter etter de første månedene med behandling, begynner etter en tid med behandling, eller hvis blødningen vedvarer etter seponering av behandlingen, bør årsaken undersøkes. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Brystkreft

Samlet informasjon viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som tar en kombinasjon av østrogen og progestogen eller HRT med østrogen alene og at denne er avhengig av varigheten av HRT.

Det randomiserte, placebo-kontrollerte forsøket ”The Women’s Health Initiative study” (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier er overensstemmende mht. å finne en økt risiko for å utvikle brystkreft hos kvinner som får kombinert østrogen-progestogen HRT. Den økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (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 på mammografibildene, noe som kan ha negativ påvirkning på den radiologiske påvisningen av brystkreft.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent 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.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for hormonsubstitusjonsbehandling kan være forbundet med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året av HRT behandlingen enn senere (se pkt 4.8).

Pasienter med kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Alminnelig anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogener, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvaring immobilisering, overvekt, (BMI > 30 kg/m²) graviditet/postpartumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.

Som for alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgi. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi, anbefales det å avslutte HRT-behandlingen midlertidig i 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobil igjen.

Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men der en førstegradsslektning har hatt VTE i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende dets begrensninger (bare en del av trombofile defekter blir oppdaget ved screening).

HRT er kontraindisert hvis det foreligger en familiær trombofil tilstand som har gitt seg utslag i VTE hos et famliemedlem eller hvis det foreligger en alvorlig koagulasjonsdefekt (f.eks. antitrombin-mangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).

For kvinner som allerede får kronisk antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av HRT.

Hvis det oppstår VTE etter start av behandlingen bør legemidlet seponeres. Pasienten bør rådes til straks å kontakte lege ved mulige symptomer på venøs tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné).

Koronar arteriell sykdom (CAD)

Det er ingen bevis fra randomiserte kontrollerte forsøk på beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende CAD som fikk kombinert østrogen-progestogen HRT eller HRT med østrogen alene. Den relative risikoen for CAD ved bruk av kombinert østrogen-progestogen HRT er svakt økt. Da baseline absolutt risiko for CAD er svært avhengig av alder, er antall ekstra tilfeller av CAD på grunn av østrogen-progestogen bruk, svært lav hos friske kvinner nær menopausen, men vil øke med økende alder.

Iskemisk slag

Kombinert østrogen-progestogen og behandling med østrogen alene er forbundet med en opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen forandres ikke med alder eller tid siden menopausen. Da baseline risikoen for slag er svært aldersavhengig, vil imidlertid den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med økende alder (se pkt. 4.8).

Andre tilstander

Østrogen kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon bør derfor overvåkes nøye.

Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi bør følges nøye ved østrogen- eller hormonsubstitusjonsbehandling, da det er rapportert sjeldne tilfeller der østrogenbehandling gav stor økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt ved denne tilstanden.

Eksogene østrogen kan indusere eller forverre symptomer på arvelig og ervervet angioødem.

Østrogen øker thyroidebindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk total thyreoideahormon, målt ved proteinsbundet jod (PBI), T₄ nivåer (ved kolonne eller radio-immunoassay) eller T₃ nivåer (ved radio-immuno assay). T₃ resinopptak er nedsatt, noe som reflekterer den økte TBG. Konsentrasjonene av fritt T₄ og fritt T₃ er uforandret. Andre bindende proteiner kan økes i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønnsormonbindende globulin (SHBG) noe som fører til økt sirkulerende henholdsvis kortikosteroider og kjønnsormoner. Frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner er uforandret. Andre plasma proteiner kan øke (angiotensinogen/renin substrat, alfa-1-antitrypsin og ceruloplasmin).

Bruk av HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det er noe evidens for økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som påbegynte behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter 65 års alder.

Forhøyet ALAT-nivå

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C (HCV)-virusinfeksjoner med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uten dasabuvir, forekom det signifikant hyppigere et forhøyet ALAT-nivå på mer enn 5 ganger øvre normalnivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol, slik som kombinert hormonell prevensjon (CHC). I tillegg ble det også hos pasienter som var behandlet med glecaprevir/pibrentasvir observert forhøyet ALAT-nivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol slik som CHC. Hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt andre østrogen enn etinyløstradiol slik som østradiol, var forekomsten av forhøyet ALAT-nivå tilsvarende de som ikke fikk østrogenbehandling. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tok disse andre østrogenene, bør forsiktighet likevel utvises ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Trisekvens tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som natriumfritt.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av østrogen og progestogener kan økes ved samtidig inntak av substanser som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450 slik som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Selv om ritonavir, telaprevir og nelfinavir er sterke inhibitorer har de derimot induserende virkning når de brukes sammen med steroider. Urtepreparater som inneholder Johannesurt (Prickperikum, Hypericum perforatum) kan indusere metabolismen av østrogen og progestogener.

Klinisk kan en økt metabolisme av østrogener og progestogener medføre nedsatt effekt og forandringer av den uterine blødningsprofil.

Effekt av HRT med østrogener på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogener er vist å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrering på grunn av induksjon av lamotriginlukuronidering. Dette kan redusere anfallskontrollen. Selv om den mulige interaksjonen mellom HRT og lamotrigin ikke er undersøkt, er det forventet at en tilsvarende interaksjon forekommer, noe som kan føre til redusert anfallskontroll hos kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med HCV-kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uten dasabuvir, forekom det signifikant hyppigere et forhøyet ALAT-nivå på mer enn 5 ganger øvre normalnivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol, slik som kombinert hormonell prevensjon (CHC). Hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt andre østrogener enn etinyløstradiol slik som østradiol var forekomsten av forhøyet ALAT-nivå tilsvarende de som ikke fikk østrogenbehandling. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tok disse andre østrogenene, bør forsiktighet likevel utvises ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

Reduserte østradiolnivåer er sett ved samtidig bruk av antibiotika, f.eks. penicilliner og tetracyclin.

Legemidler som hemmer aktiviteten til mikrosomale leverenzymmer som metaboliserer legemidler, f.eks. ketokonazol, kan øke sirkulerende nivåer av de aktive substansene i Trisekvens.

Samtidig administrasjon av ciklosporin kan forårsake økte blodnivåer av ciklosporin, kreatinin og transaminaser på grunn av redusert metabolisme av ciklosporin i leveren.

Visse laboratorietester kan bli påvirket av østrogenbehandling, slik som tester av glukosetoleranse eller thyreoideafunksjon.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Trisekvens er ikke indisert ved graviditet.

Blir kvinnen gravid under behandlingen med Trisekvens, skal behandlingen avsluttes umiddelbart.

Kliniske data fra et begrenset antall eksponerte svangerskap indikerer at noretisteronacetat gir bivirkninger på fosteret. Ved doser som er høyere enn de som normalt brukes ved peroral antikonsepsjonsbehandling og HRT er det sett maskulinisering av jentefostre.

Resultatene fra de fleste epidemiologiske studier så langt, som er relevant for utilsiktet fostereksposering for kombinasjon av østrogen og progestogen, tyder ikke på teratogene eller fostertoksiske effekter.

Amming

Trisekvens er ikke indisert ved amming.

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

Ingen kjente effekter.

4.8 Bivirkninger

Kliniske erfaringer

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med Trisekvens var vaginale blødninger og brystsmerte/ømhet, rapportert hos ca 10 % til 20 % av pasientene. Vaginale blødninger forekom fortrinnsvis i de første månedene av behandlingen. Brystsmerte forsvant vanligvis etter noen få måneders behandling. Alle bivirkningene som er observert i de randomiserte kliniske studiene med en høyere frekvens hos pasienter behandlet med Trisekvens eller tilsvarende HRT preparater sammenlignet med placebo, og som etter en total vurdering bedømmes å ha en mulig sammenheng med behandlingen er presentert nedenunder:

Organklassesytem	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000, <1/1000
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Genital candidiasis eller vaginitt		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon		
Psykiatriske lidelser		Depresjon eller forverret depresjon	Nervøsitet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, migrene eller forverret migrene		
Karsykdommer			Tromboflebitt overfladisk	Lungeemboli. Tromboflebitt dyp
Gastro-intestinale sykdommer		Kvalme Magesmerter, utspilt mage eller magebesvær	Flatulens eller oppblåsthet	
Hud- og underhudssykdommer			Alopeci, hirsutisme eller akne Pruritus eller urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter Leggkramper		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystsmerte eller bryst-ømhet	Brystødem eller brystforstørrelse Uterine fibroider	Endometrie-hyperplasi Dysmenoré	

Organklasser	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000, <1/1000
	Menstruasjons uregelmessigheter eller menoragi	Forstørrede uterine fibroider eller tilbakefall av uterine fibroider		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem	Uvirksomt legemiddel	
Undersøkelser		Vektøkning		

Erfaring etter markedsføring:

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er følgende bivirkninger rapportert spontant og er etter en total vurdering bedømt til å ha en mulig sammenheng med Trisekvens behandlingen. Disse spontant rapporterte bivirkningene er svært sjeldne (< 1/10.000 pasient år, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)). Hendelser etter markedsføring blir underrapportert, spesielt ved trivielle og velkjente bivirkninger. De presenterte frekvensene bør tolkes i lys av dette:

- Godartede og ondartede svulster (inkludert cyster og polyper): Endometriekreft
- Forstyrrelser i immunsystemet: Generaliserte hypersensitivetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon/sjokk)
- Psykiatriske lidelser: Insomnia, angst, nedsatt libido, økt libido
- Nevrologiske sykdommer: Svimmelhet, slag
- Øyesykdommer: Synsforstyrrelser
- Hjertesykdommer: Hjerterinfarkt
- Karsykdommer: Forverret hypertensjon
- Gastrointestinale sykdommer: Dyspepsi, oppkast
- Sykdommer i lever og galleveier: Galleblæresykdom, kolelitiase, forverret kolelitiase, tilbakefall av kolelitiase
- Hud- og underhudssykdommer: Seborré, utslett, angineurotisk ødem
- Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Vulvovaginal pruritus
- Undersøkelser: Vektreduksjon, blodtrykksøkning

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

- Hud og underhudssykdommer: Chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens over 65 års alder (se pkt. 4.4).

Risiko for brystkreft

Det er rapportert om opptil en dobling av risikoen for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogen behandling i mer enn 5 år.

Den økte risikoen hos brukere av behandling med østrogen alene er lavere enn den som er sett for brukere av østrogen-progestogen kombinasjoner.

Risikonivået er avhengig av behandlingsvarighet (se pkt. 4.4).

Absolutte risikoestimer basert på resultater fra den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier er presentert under:

Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier

Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens over en periode på 5 år per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT(50-54 år)*	Relativ risiko	Ekstra tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år
HRT med østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinert østrogen-progestogen			
50	13,3	1,6	8,0
<i>* Tatt fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²). Merk: Da bakgrunnsinsidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ekstra tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.</i>			

Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens over en periode på 10 år per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT (50-59 år)*	Relativ risiko	Ekstra tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år
HRT med østrogen alene			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinert østrogen-progestogen			
50	26,6	1,8	20,8
<i>* Tatt fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²). Merk: Da bakgrunnsinsidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ekstra tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.</i>			

USA "WHI"-studier – Tilleggsrisiko for brystkreft etter 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)
HRT med østrogen (CEE)* alene			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)**
Kombinert østrogen (CEE)*-progestogen (MPA) #***			

50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
* konjugerte, ekvine østrogen (CEE) ** WHI-studie, med kvinner uten livmor, som ikke viste en økt risiko for brystkreft. #medroksyprogesteronacetat (MPA) *** Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, var det tilsynelatende ingen økt risiko i de første 5 årene av behandlingen. Etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere. KI = konfidensintervall			

Risiko for endometriekreft

Endometriekreft diagnostiseres hos ca. 5 av 1000 kvinner med livmor, som ikke bruker HRT.

Hos kvinner med livmor anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene på grunn av at dette øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Avhengig av varigheten av bruk av østrogen alene og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier. Mellom 5 og 55 ekstra tilfeller ble diagnostisert per 1000 kvinner i alderen mellom 50 og 65 i disse studiene.

Tillegg av progestogen til behandling med østrogen i minst 12 dager per syklus kan forhindre denne økte risikoen. "Million Women"-studien viste at 5 års bruk av kombinert (sekvensiell eller kontinuerlig) HRT 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 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året med HRT-bruk (se pkt 4.4). Resultatene fra WHI-studiene er presentert under:

WHI-studier – Tilleggsrisiko for VTE over en periode på 5 år

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogrupper	Relativ risiko (95 % KI)	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT (95 % KI)
Peroral østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Peroral kombinert østrogen-progestogen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Studie med kvinner uten livmor. KI = konfidensintervall			

Risiko for koronar arteriell sykdom

Risikoen for koronar arteriell sykdom er svakt økt hos brukere av kombinert østrogen-progestogen HRT over 60 års alder (se pkt.4.4).

Risiko for iskemisk slag

Bruk av østrogen alene og østrogen-progestogen behandling er forbundet med en inntil 1,5 gang økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemorragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT.

Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller varighet, men baseline risikoen er sterkt aldersavhengig. Den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT vil øke med alder (se pkt. 4.4).

WHI-studier kombinert– Tilleggsrisiko for slag over en periode på 5 år *

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 ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemorragisk slag. Tallene gjelder for både HRT med østrogen alene og kombinert østrogen-progestogen.

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.

4.9. Overdosering

Overdosering kan forårsake kvalme og oppkast. Behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, sekvenspreparater, ATC kode: G03F B05.

Østradiol: Den aktive substansen, syntetisk 17 β -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med det endogene humane østradiol. Det erstatter tapet av østrogenproduksjon hos menopausale kvinner og lindrer postmenopausale symptomer.

Østrogener forebygger bentap etter menopausen eller ovariektomi.

Noretisteronacetat: Syntetisk progestogen med virkninger tilsvarende dem til progesteron, et naturlig kvinnelig kjønnsormon. Da østrogener fremmer vekst av endometriet vil østrogen gitt alene øke risikoen for endometriehyperplasi og kreft. Tilskudd av et progestogen reduserer risikoen for østrogenindusert endometriehyperplasi hos kvinner med intakt uterus.

Lindring av menopausale symptomer oppnås i løpet av de første få ukers behandling.

Vanlig bortfallsblødning forekommer hos 93 % av kvinnene med en gjennomsnittlig varighet på 3 – 4 dager.

Østrogenmangel ved menopausen er forbundet med en økende benomsetning og en nedgang i benmassen. Effekten av østrogener på benmineraltettheten er doseavhengig. Beskyttelsen synes å være effektiv så lenge behandlingen fortsettes. Etter at HRT er opphørt, vil benmassen reduseres på tilsvarende måte som hos ubehandlede kvinner.

Evidens fra WHI studien og meta-analyserte forsøk viser at aktuell bruk av HRT, østrogen alene eller i kombinasjon med progestogen, hos fortrinnsvis friske kvinner reduserer risikoen for hoftefrakturer, vertebrale frakturer og andre osteoporotiske frakturer. HRT kan også forebygge frakturer hos kvinner med lav bentetthet og/eller manifest osteoporose, men det er begrenset evidens for dette.

Studier basert på måling av benmineralinnhold har vist at Trisekvens er effektiv i forebygging av osteoporose hos postmenopausale kvinner. Etter 2 års behandling har benmineraltettheten i ryggraden økt med 5,14 % og i hoftene med 3,21 %.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroralt inntak av 17- β -østradiol i mikronisert form får man rask absorpsjon fra gastrointestinaltraktus. Den gjennomgår sterk first-pass metabolisme i leveren og andre tarm-organer og oppnår en maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 44 pg/ml (range 30-53 pg/ml) innen 6 timer etter inntak av 2 mg. Halveringstiden til 17- β -østradiol er ca. 18 timer. Det sirkulerer bundet til SHBG (37 %) og til albumin (61 %), mens bare ca. 1-2 % er ubundet.

Metabolismen av 17- β -østradiol foregår hovedsakelig i lever og tarm, men også i målorganene og involverer dannelsen av mindre aktive eller inaktive metabolitter inkludert østron, cathecholøstrogen og mange østrogensulfater og -glukuronider. Østrogener blir utskilt via gallen, hydrolyser og reabsorbert (enterohepatisk sirkulasjon), og utskilles hovedsakelig i urin i biologisk inaktiv form.

Etter peroral administrasjon blir noretisteronacetat raskt absorbert og omdannes til noretisteron (NET). Den gjennomgår first-pass metabolisme i lever og andre tarmorganer og når en maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 9 ng/ml (range 6–11 ng/ml) innen 1 time etter inntak av 1 mg. Den terminale halveringstiden på NET er ca. 10 timer. NET bindes til SHBG (36 %) og til albumin (61 %). De viktigste metabolittene er isomerer av 5 α -dihydro-NET og av tetrahydro-NET, som blir utskilt hovedsakelig i urinen som sulfat- eller glukuronid-konjugater.

Farmakokinetikken til østradiol påvirkes ikke av noretisteronacetat.

De farmakokinetiske egenskapene hos eldre er ikke studert.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsprofilen til østradiol og noretisteronacetat er velkjent. Det finnes ingen prekliniske data av relevans for forskriving i tillegg til hva som er dekket i andre seksjoner i SPC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpetoffer

Tablettkjernene i de blå, hvite og røde tablettene inneholder:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Hydroksypropylcellulose

Talkum

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Blå tabletter: Hypromellose, talkum, titandioksid (E 171), indigotin (E 132), makrogol 400.

Hvite tabletter: Hypromellose, glyseroltriacetat, talkum.

Røde tabletter: Hypromellose, talkum, titandioksid (E 171), rød jernoksid (E 172), propylenglykol.

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

4 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevar beholderen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5. Emballasje (type og innhold)

3 x 28 tabletter i kalenderpakning.

Kalenderpakningen på 28 tabletter består av følgende tre deler:

- Basen er laget av farget, ikke-transparent polypropylen.
- Det ringformede lokket er laget av transparent polystyren.
- Midtskive med påtrykte ukedager er laget av farget, ikke-transparent polystyren.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6323

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03/05/1978

Dato for siste fornyelse: 13/07/2009

10. OPPDATERINGSDATO

30.11.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk www.legemiddelverket.no.