

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trisequens[®], δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει :

Trisequens[®]

Μπλε δισκίο: Estradiol 2 mg (ως estradiol hemihydrate)

Λευκό δισκίο: Estradiol 2 mg (ως estradiol hemihydrate) και Norethisterone acetate 1 mg

Κόκκινο δισκίο: Estradiol 1 mg (ως estradiol hemihydrate)

Έκδοχα: λακτόζη μονοϋδρική

Για τα έκδοχα, βλ.6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Trisequens[®]

Μπλε δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο εγχάρακτα και από τις δύο πλευρές με την ένδειξη NOVO 280. Διάμετρος : 6 mm

Λευκά δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο εγχάρακτα και από τις δύο πλευρές με την ένδειξη : NOVO 281. Διάμετρος : 6 mm

Κόκκινα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο εγχάρακτα και από τις δύο πλευρές με την ένδειξη : NOVO 282. Διάμετρος : 6 mm

4 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) των συμπτωμάτων που σχετίζονται με ανεπάρκεια οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων, στις οποίες άλλα ιδιοσκευάσματα εγκεκριμένα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης δεν είναι καλώς ανεκτά ή αντενδείκνυνται.

Η εμπειρία υποβολής σε θεραπεία γυναικών με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών είναι περιορισμένη.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Trisequens[®] είναι σκεύασμα συνεχούς διαδοχικού συνδυασμού ορμονικής υποκατάστασης. Το οιστρογόνο χορηγείται συνεχώς. Το προγεσταγόνο προστίθεται διαδοχικά για 10 ημέρες σε κάθε κύκλο 28 ημερών.

Ένα δισκίο πρέπει να λαμβάνεται εφ' άπαξ καθημερινά χωρίς διακοπή, κατά προτίμηση την ίδια ώρα της ημέρας που ξεκίνησε η θεραπεία με οιστρογόνα (μπλε δισκία) για 12 ημέρες ακολουθούμενη από συνδυασμό οιστρογόνου / προγεσταγόνου (λευκά δισκία) για 10 ημέρες και θεραπεία με οιστρογόνο (κόκκινα δισκία) για 6 ημέρες. Κατά τη φάση λήψης των κόκκινων δισκίων επάγεται συνήθως μία φυσιολογική απόπτωση του ενδομητρίου.

Μετά τη λήψη του τελευταίου κόκκινου δισκίου, η θεραπεία συνεχίζεται με το πρώτο μπλε δισκίο Trisequens[®] μιας νέας συσκευασίας την επόμενη ημέρα.

Σε γυναίκες με αμηνόρροια που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ή σε γυναίκες με μη κανονική αιμορραγία, ή σε γυναίκες που μετατάσσονται από σκεύασμα συνεχούς συνδυασμένης ΘΟΥ, η θεραπεία με το Trisequens μπορεί να αρχίσει οποιαδήποτε ημέρα. Σε

γυναίκες που μετατάσσονται από άλλο σκεύασμα ΘΟΥ διαδοχικής χορήγησης, ή γυναίκες που έχουν ακόμη περίοδο, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κατά την 5^η ημέρα της περιόδου.

Για την έναρξη και συνέχιση της αντιμετώπισης των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα. (βλέπε επίσης κεφάλαιο 4.4)

Η μετάταξη σε σκεύασμα συνδυασμού υψηλότερης δοσολογίας θα μπορούσε να υποδειχθεί, εάν η ανταπόκριση στην ικανοποιητική άρση των συμπτωμάτων μετά από τρεις μήνες είναι ανεπαρκής.

Αν η ασθενής ξέχασε να λάβει ένα δισκίο, το «ξεχασμένο» δισκίο πρέπει να πεταχτεί. Αν μία δόση ξεχαστεί, αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας ή κηλίδων αίματος εκ διαφυγής.

4.3. Αντενδείξεις

- Γνωστός καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία ύπαρξης καρκίνου του μαστού.
- Γνωστοί οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξης οιστρογονοεξαρτώμενων κακοήθων όγκων (π. χ. καρκίνος του ενδομητρίου).
- Αδιάγνωστη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα.
- Μη υποκείμενη σε θεραπεία υπερπλασία του ενδομητρίου.
- Προηγούμενη ιδιοπαθής ή παρούσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή).
- Ενεργή ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π. χ. σπηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου).
- Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, εφόσον οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές.
- Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα δραστικά συστατικά ή τα έκδοχα του φαρμάκου.
- Πορφυρία.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η ΘΟΥ πρέπει να ξεκινά μόνο για τα συμπτώματα που επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, για τους κινδύνους και τα οφέλη πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση, τουλάχιστον κάθε χρόνο και η ΘΟΥ πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Ιατρική εξέταση / Παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη της ΘΟΥ, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανόμενης της πυέλου και των μαστών) θα πρέπει να γίνεται με βάση το ιστορικό αυτό και με βάση τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις κατά τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστώνται περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι, η φύση και η συχνότητα των οποίων θα εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με ποιες μεταβολές στους μαστούς θα πρέπει να αναφέρουν στον ιατρό τους ή τη νοσοκόμα τους (βλέπε «Καρκίνος του Μαστού» παρακάτω). Παρακλινικές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας, θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες κάθε ασθενούς.

Καταστάσεις που απαιτούν παρακολούθηση

Αν υπάρχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις ή έχει εμφανιστεί στο παρελθόν ή/και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι καταστάσεις αυτές μπορεί να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Trisequens®.

- Λειομύωμα (ινομύωμα μήτρας) ή ενδομητρίωση
- Ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παρακάτω)
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π. χ. καρκίνος μαστού σε 1^{ου} βαθμού συγγενείς

- Υπέρταση

- Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα ήπατος)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές
- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας ενδομητρίου (βλέπε παρακάτω)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση.

Λόγοι για άμεση διακοπή της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που διαπιστωθεί κάποια αντένδειξη και στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακή πίεσης
- Νέα εμφάνιση κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας
- Εγκυμοσύνη.

Υπερπλασία ενδομητρίου

Ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται μόνα τους για εκτεταμένα χρονικά διαστήματα (βλ. κεφάλαιο 4.8). Η προσθήκη προγεσταγόνου για τουλάχιστον 10 ημέρες ανά κύκλο σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, μειώνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο.

Αιμορραγία εκ διαφυγής και σταγονοειδής αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Αν η αιμορραγία εκ διαφυγής ή η σταγονοειδής αιμορραγία εμφανίζεται μετά από κάποιο χρόνο θεραπείας, ή συνεχίζεται αφού διακοπεί η θεραπεία,, θα πρέπει να γίνεται έρευνα για να βρεθεί η αιτία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία του ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας.

Καρκίνος του μαστού

Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με εικονικό φάρμακο δοκιμή, τη μελέτη η Women's Health Initiative study (WHI), και σε επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης Million Woman Study (MWS) αναφέρθηκε ότι στις γυναίκες, που λαμβάνουν οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων-προγεσταγόνων ή τιμπολόνη ως ΘΟΥ επί αρκετά χρόνια (βλ. κεφάλαιο 4.8) παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού.

Για όλες τις ΘΟΥ, ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και αυξάνει όσο παρατείνεται η λήψη, αλλά επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα εντός ολίγων (το πολύ πέντε) ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στη μελέτη MWS, ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνου του μαστού με τα συζευγμένα οιστρογόνα ιππιείου προέλευσης [conjugated equine estrogens (CEE)] ή την οιστραδιόλη (E2) ήταν μεγαλύτερος όταν προστέθηκε προγεσταγόνο, είτε διαδοχικά είτε συνεχόμενα, και ανεξάρτητα από τον τύπο του προγεσταγόνου. Δεν υπήρχαν ενδείξεις διαφοράς στον κίνδυνο μεταξύ των διαφορετικών διαφόρων τρόπων χορήγησης.

Στη μελέτη WHI, η συνεχόμενη χρήση προϊόντος συνδυασμένου οιστρογόνου ιππιείου προέλευσης και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (CEE+MPA), συσχετίστηκε με καρκίνους του μαστού που ήταν ελαφρώς μεγαλύτερου μεγέθους και παρουσίαζαν συχνότερα τοπικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η ΘΟΥ και ιδιαίτερα η θεραπεία με συνδυασμό οιστρογόνων – προγεσταγόνων, αυξάνει την πυκνότητα στις εικόνες της μαστογραφίας, γεγονός, που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τον ακτινολογικό εντοπισμό του καρκίνου του μαστού.

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Η ΘΟΥ σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ) δηλ. εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Μία τυχαία ελεγχόμενη μελέτη και επιδημιολογικές μελέτες βρήκαν κατά δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο στις χρήστριες ΘΟΥ σε σύγκριση με τις μη-χρήστριες ΘΟΥ. Για τις μη-χρήστριες ΘΟΥ υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων ΦΘΕΝ που θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 8 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι σε υγιείς γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων ΦΘΕΝ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 5 ετών θα είναι μεταξύ 2 και 6 (βέλτιστη εκτίμηση=4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 5 και 15 (βέλτιστη εκτίμηση=9) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάντος είναι περισσότερο πιθανή στον πρώτο χρόνο της ΘΟΥ, παρά αργότερα.

Στους γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ περιλαμβάνονται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία ($\Delta\text{M}\Sigma >30\text{kg/m}^2$) και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ). Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κισρών στη θρομβοεμβολική νόσο.

Οι ασθενείς με ιστορικό ΦΘΕΝ ή γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Η ΘΟΥ μπορεί να επιτείνει τον κίνδυνο αυτό. Το ατομικό ή το επιβαρημένο οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυτόματης αποβολής θα πρέπει να ερευνάται ώστε να αποκλειστεί η θρομβοφιλική προδιάθεση. Μέχρι να γίνει σε βάθος αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή να αρχίσει αντιπηκτική θεραπεία, η ΘΟΥ σε τέτοιες ασθενείς πρέπει να θεωρείται ως αντενδεικνυόμενη. Στις γυναίκες εκείνες που βρίσκονται ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου από τη ΘΟΥ.

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να αυξηθεί προσωρινά με παρατεταμένη ακινητοποίηση, εκτεταμένα τραύματα ή μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά το χειρουργείο. Όπου παρατεταμένη ακινητοποίηση πρόκειται να ακολουθήσει μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ιδίως στην κοιλιά ή ορθοπεδική στα κάτω άκρα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες νωρίτερα, αν είναι δυνατόν. Η θεραπεία δε θα πρέπει να ξαναρχίζει μέχρις ότου η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.

Αν εμφανιστεί θρομβοεμβολική νόσος μετά την έναρξη της θεραπείας, το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους αν αντιληφθούν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος (CAD)

Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση CEE + MPA δεν απέδειξαν την ύπαρξη οφέλους για το καρδιαγγειακό σύστημα. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες [η WHI και η HERS δηλ. η μελέτη Καρδιάς και Θεραπείας Υποκατάστασης με Οιστρογόνα/Προγεστερόνη (Heart and Estrogens/progestin Replacement therapy)] έχουν δείξει πιθανή αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης και όχι συνολικό όφελος. Για άλλα προϊόντα ΘΟΥ υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα από τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που να εξετάζουν την επίδρασή τους ως προς την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Ως εκ τούτου, δεν είναι γνωστό αν αυτά τα ευρήματα ισχύουν επίσης και για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη (μελέτη WHI) έδειξε, ως δευτερεύον αποτέλεσμα, αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση CEE και MPA. Για γυναίκες που δε χρησιμοποιούν ΘΟΥ, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου που θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50 έως 59 ετών και 11 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι για γυναίκες που χρησιμοποιούν συζευγμένα οιστρογόνα και MPA για 5 χρόνια, ο αριθμός των

επιπλέον περιπτώσεων θα είναι μεταξύ 0 και 3 (βέλτιστη εκτίμηση = 1) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 1 και 9 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 60-69 ετών. Είναι άγνωστο αν ο αυξημένος αυτός κίνδυνος ισχύει και για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

Καρκίνος των ωοθηκών

Η μακροχρόνια (τουλάχιστον 5 έως 10 χρόνια) χρήση ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετιστεί σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Ορισμένες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της WHI μελέτης υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια χρήση ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων- προγεσταγόνων μπορεί να συνοδεύεται από ίδιο, ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο.

Άλλες καταστάσεις

Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών. Έτσι, οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς αναμένεται αύξηση των επιπέδων κυκλοφορούντων δραστικών συστατικών του Trisequens.

Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια οιστρογονικής ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος που προκάλεσαν παγκρεατίτιδα με τη χορήγηση οιστρογονοθεραπείας σε τέτοιες περιπτώσεις.

Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη της θυροξίνης (TBG) προκαλώντας αύξηση της κυκλοφορούσας ολικής θυροξειδικής ορμόνης, όπως αυτή μετράται δια του συνδεδεμένου με πρωτεΐνες ιωδίου (PBI), τα επίπεδα T4 (με ραδιοανοσομετρική μέθοδο ή χρωματογραφικά) ή τα επίπεδα T3 (με ραδιο-ανοσομετρική μέθοδο). Το κλάσμα πρόσληψης T3 μειώνεται, αντικατροπίζοντας την αυξημένη TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3 παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες δεσμευτικές πρωτεΐνες μπορεί να αυξηθούν στο πλάσμα π. χ. η σφαιρίνη που συνδέεται με τα κορτικοστεροειδή (CBG), η σφαιρίνη που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (SHBG) προκαλώντας αύξηση των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των ορμονών του φύλου αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικών ενεργών ορμονών παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση (υπόστρωμα αγγειοτασίνης/ρενίνης, α-1-αντιθρυψίνη, σερούλοπλασμίνη).

Δεν υπάρχουν συμπερασματικά στοιχεία για τη βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας. Υπάρχουν κάποια στοιχεία από τη μελέτη WHI σχετικά με αύξηση κινδύνου πιθανής άνοιας σε γυναίκες που ξεκινούν να χρησιμοποιούν συνεχώς συνδυασμένα CEE και MPA από την ηλικία των 65 ετών. Δεν είναι γνωστό αν τα ευρήματα ισχύουν για νεώτερες μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες ή για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

Το Trisequens περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Ασθενείς με σπάνια κληρονομική δυσανεξία στην γαλακτόζη ή διαταραχή στην απορρόφηση της γλυκόζης – γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων μπορεί να αυξηθεί με τη συγχορήγηση ουσιών που είναι γνωστές ως επαγωγείς των ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, ειδικά την ομάδα ενζύμων του κυτοχρώματος P450, όπως αντιεπιληπτικά, (φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και φάρμακα κατά των λοιμώξεων π. χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, efavirenz).

Η ριτοναβίρη και η νελφίναβίρη, αν και γνωστοί ως ισχυροί ανασταλτές, εμφανίζουν αντιθέτως επαγωγικές ιδιότητες κατά τη συγχορήγηση τους με στεροειδείς ορμόνες. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν το St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*) μπορεί να επαγάγουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων.

Από κλινικής άποψη, ο αυξημένος μεταβολισμός οιστρογόνων και προγεσταγόνων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα και αλλαγές στο αιμορραγικό προφίλ της μήτρας.

Φάρμακα, που αναστέλλουν τη δραστηριότητα των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, όπως π. χ. η κετοконаζόλη, μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα των δραστικών συστατικών του Trisequens® στην κυκλοφορία.

4.6. Κύηση και Γαλουχία

Το Trisequens® δεν ενδείκνυται για χρήση κατά την κύηση.

Αν προκύψει κύηση κατά τη φαρμακευτική αγωγή με το Trisequens, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Από κλινική άποψη, από τα δεδομένα από περιορισμένο αριθμό κυήσεων όπου υπήρξε έκθεση στο προϊόν προκύπτουν ανεπιθύμητες επιδράσεις της νορεθιστερόνης στο έμβρυο. Σε δόσεις υψηλότερες από αυτές που χορηγούνται συνήθως σε σκευάσματα αντισύλληψης και κατά τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, παρατηρήθηκε αρρενοποίηση των θηλέων εμβρύων.

Τα αποτελέσματα από την πλειονότητα των μέχρι σήμερα επιδημιολογικών μελετών, που σχετίζονται με ακούσια έκθεση του εμβρύου σε συνδυασμούς οιστρογόνων + προγεσταγόνα, δεν δείχνουν τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

Γαλουχία

Το Trisequens® δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Trisequens δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινική εμπειρία

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες με το Trisequens ήταν κοιλιακή αιμορραγία και πόνος / ευαισθησία στους μαστούς σε ποσοστό ασθενών 10% έως 20%. Η κοιλιακή αιμορραγία εμφανίζονταν συνήθως κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Ο πόνος στους μαστούς εξαφανίζεται συνήθως μετά από την πάροδο λίγων μηνών θεραπείας.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με Trisequens ή παρεμφερή προϊόντα ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κρίθηκαν εν γένει ως πιθανά συνδεδεμένες με τη θεραπεία και παρουσιάζονται στον πιο κάτω πίνακα.

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Πολύ συχνές ΑΕ ≥1/10	Συνήθεις ΑΕ ≥1/100 έως <1/10	Μη συνήθεις ΑΕ ≥1/1.000 έως <1/100	Σπάνιες ΑΕ ≥1/10.000 έως <1/1.000
Φλεγμονές και παρασιτώσεις		Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων ή κολπίτιδα, βλέπε επίσης «Διαταραχές από το αναπαραγωγικό σύστημα και το μαστό»		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία, βλέπε επίσης «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού»	
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης		Κατακράτηση υγρών, βλέπε επίσης «Γενικές		

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Πολύ συχνές ΑΕ ≥1/10	Συνήθεις ΑΕ ≥1/100 έως <1/10	Μη συνήθεις ΑΕ ≥1/1.000 έως 1<1/100	Σπάνιες ΑΕ ≥1/10.000 έως <1/1.000
		διαταραχές και καταστάσεις της θέσης χορήγησης»		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη ή επιδεινωθείσα κατάθλιψη	Νευρική	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ημικρανία ή επιδεινωθείσα ημικρανία		
Αγγειακές διαταραχές			Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα	Πνευμονική εμβολή Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
Γαστρεντερικές διαταραχές		Ναυτία Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση ή κοιλιακή δυσφορία	Τυμπανισμός ή μετεωρισμός	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Αλωπεκία, υπερτρίχωση ή ακμή Κνησμός ή κνίδωση	
Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές συνδετικού ιστού και οστών		Οσφυαλγία Μυϊκές κράμπες στα πόδια		
Διαταραχές από το αναπαραγωγικό σύστημα και το μαστό	Μαστοδυνία ή ευαισθησία μαστού Ανώμαλη εμμηνορρυσία ή δυσμηνόρροια	Οίδημα μαστού ή διόγκωση μαστού Επιδείνωση ινομυωμάτων μήτρας ή υποτροπή ινομυωμάτων μήτρας ή εμφάνιση ινομυωμάτων μήτρας	Υπερπλασία ενδομητρίου Δυσμηνόρροια (βλέπε επίσης οσφυαλγία και μυϊκές κράμπες στα πόδια)	
Γενικές διαταραχές και κατάσταση της θέσης χορήγησης		Περιφερικό οίδημα	Μη αποτελεσματικό φάρμακο	
Εξετάσεις		Αύξηση βάρους		

Καρκίνος του μαστού

Σύμφωνα με δεδομένα από ένα μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών και από μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, τη μελέτη WHI, ο συνολικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξάνει όσο παρατείνεται η διάρκεια της χρήσης της ΘΟΥ σε άτομα που λαμβάνουν ΘΟΥ στον παρόντα χρόνο ή που την έλαβαν πρόσφατα.

Για τη ΘΟΥ με χορήγηση μόνο οιστρογόνων, οι εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου [relative risk (RR)] από μία εκ νέου ανάλυση των αρχικών δεδομένων από 51 επιδημιολογικές μελέτες (στις οποίες >80% από τα άτομα που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ έλαβαν ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα) και από την επιδημιολογική μελέτη MWS είναι παρόμοιες με RR 1,35 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,21 – 1,49) και 1,30 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,21 – 1,40), αντίστοιχα.

Για τη ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου με προγεσταγόνο, σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρθηκε αυξημένος συνολικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με χορήγηση μόνο οιστρογόνων.

Στη MWS αναφέρθηκε ότι, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΘΟΥ, η χρήση ΘΟΥ με συνδυασμό διαφόρων τύπων οιστρογόνου – προγεσταγόνου συσχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (RR = 2,00, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης : 1,88 – 2,12) από τη χρήση μόνο οιστρογόνων ((RR=1,30, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,21 – 1,40) ή τη χρήση τιμπολόνης (RR=1,45, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,25 - 1,68).

Στη μελέτη WHI αναφέρθηκε εκτίμηση κινδύνου 1,24 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,01 – 1,54) μετά από 5,6 χρόνια χρήσης ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου – προγεσταγόνου (CEE + MPA) σε όλες τις γυναίκες που την έλαβαν έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι απόλυτοι κίνδυνοι, που υπολογίσθηκαν στις μελέτες MWS και WHI παρατίθενται παρακάτω:

Στη MWS εκτιμήθηκε, με βάση τη γνωστή μέση επίπτωση του καρκίνου του μαστού στις αναπτυσσόμενες χώρες ότι:

- Περίπου σε 32 στις 1000 γυναίκες, που δεν χρησιμοποιούσαν ΘΟΥ, αναμένεται ότι θα διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού μεταξύ της ηλικίας των 50 και των 64 ετών.
- Για κάθε 1000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ στον παρόντα χρόνο ή που χρησιμοποίησαν πρόσφατα, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών κατά τη διάρκεια της αντίστοιχης περιόδου θα είναι:
 - Για γυναίκες που χρησιμοποιούσαν θεραπεία υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα
 - από 0 έως 3 (βέλτιστη εκτίμηση=1,5) για 5ετή χρήση.
 - από 3 έως 7 (βέλτιστη εκτίμηση=5) για 10ετή χρήση.
 - Για γυναίκες που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων και προγεσταγόνων,
 - από 5 έως 7 (βέλτιστη εκτίμηση=6) για 5ετή χρήση.
 - από 18 έως 20 (βέλτιστη εκτίμηση=19) για 10ετή χρήση.

Στη μελέτη WHI εκτιμήθηκε ότι μετά από 5,6 χρόνια παρακολούθησης γυναικών, ηλικίας από 50 έως 79 ετών, θα παρουσιασθούν 8 επιπλέον περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού τα οποία θεωρείται ότι οφείλονται σε ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων – προγεσταγόνων (CEE+ MPA) ανά 10.000 χρόνια γυναικών.

Σύμφωνα με τους υπολογισμούς από τα δεδομένα της μελέτης, εκτιμάται ότι:

- Για 1000 γυναίκες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου,
 - Αναμένεται να διαγνωσθούν περίπου 16 περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού σε 5 χρόνια.
- Για 1000 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων + προγεσταγόνων (CEE+MPA), ο αριθμός επιπλέον περιστατικών
 - Αναμένεται να είναι από 0 έως 9 (βέλτιστη εκτίμηση=4) για 5ετή χρήση.

Ο αριθμός επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ είναι γενικά παρόμοιος μεταξύ των γυναικών που ξεκινούν ΘΟΥ ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης της χρήσης (μεταξύ της ηλικίας των 45 και των 65 ετών) (βλ. κεφάλαιο 4.4).

Καρκίνος του ενδομητρίου

Σε γυναίκες με ακέραια μήτρα, ο κίνδυνος για υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνο του ενδομητρίου αυξάνει όσο παρατείνεται η χρήση ορμονοθεραπείας μόνο με οιστρογόνα. Σύμφωνα με τα δεδομένα επιδημιολογικών μελετών, η βέλτιστη εκτίμηση του κινδύνου είναι ότι για σε 5 για κάθε 1000 γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν ΘΟΥ, αναμένεται ότι θα διαγνωσθεί καρκίνος του ενδομητρίου μεταξύ των 50 και 65 ετών. Ανάλογα με την διάρκεια της θεραπείας και της δόσης οιστρογόνων, η αναφερόμενη αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονοθεραπεία με χορήγηση μόνο οιστρογόνων είναι από 2 έως 12 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΘΟΥ. Με την προσθήκη προγεστογόνου σε μονοθεραπεία οιστρογόνων μειώνεται σημαντικά ο αυξημένος αυτός κίνδυνος.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

Επί πλέον, των πιο πάνω αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών, αυτές που παρουσιάζονται πιο κάτω αναφέρθηκαν αυθόρμητα και εν γένει κρίνονται ως πιθανώς συνδεδεμένες με τη θεραπεία με το Trisequens®. Ο ρυθμός αναφοράς αυτών των αυθόρμητων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σπάνιος (< 1/10000 ανθρωποέτη,) :

Νεοπλασμάτα καλοήγη και κακοήγη (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων) : καρκίνος του ενδομητρίου

Ψυχιατρικές διαταραχές : αϋπνία, ανησυχία, μείωση της λίμπιντο, αύξηση της λίμπιντο

Διαταραχές του νευρικού συστήματος : ζαλάδα, εγκεφαλικό επεισόδιο

Διαταραχές των οφθαλμών : διαταραχές της όρασης

Καρδιακές διαταραχές : έμφραγμα του μυοκαρδίου

Αγγειακές διαταραχές : επιδείνωση της υπέρτασης

Γαστρεντερικές διαταραχές : δυσπεψία, έμετος

Ηπατοχολικές διαταραχές : νόσος της χοληδόχου κύστεως, χολολιθίαση, επιδείνωση της χολολιθίασης, υποτροπή της χολολιθίασης

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού: σημηγματόρροια, εξάνθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών : αιδοιοκολπικός κνησμός

Παρακλινικές εξετάσεις : μείωση του σωματικού βάρους, αύξηση της πίεσης του αίματος.

Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με άλλα σκευάσματα οιστρογόνου / προγεσταγόνου:

- *Ασθένεια της ουροδόχου κύστεως*
- Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού : χλόασμα, ποικιλόμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα
- Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση/σοκ)
- Πιθανή άνοια (βλέπε κεφάλαιο 4.4)

4.9. Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί ως ναυτία και έμετος. Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: συνδυασμός οιστρογόνου και προγεσταγόνου για συνεχή διαδοχική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Κωδικός ATC: G03F B05

Οιστραδιόλη : Το δραστικό συστατικό, μία συνθετική 17β-οιστραδιόλη, είναι χημικά και βιολογικά όμοιο με την ενδογενή ανθρώπινη οιστραδιόλη. Υποκαθιστά την έλλειψη παραγωγής οιστρογόνων στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Τα οιστρογόνα προλαμβάνουν την οστική απώλεια που ακολουθεί την εμμηνόπαυση ή την ωοθηκεκτομή.

Οξεική νορεθιστερόνη : Καθώς τα οιστρογόνα προάγουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου, τα μη αντιρροπούμενα με προγεσταγόνο οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου. Η προσθήκη προγεσταγόνου ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου που προκαλείται από τα οιστρογόνα σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

Ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης επετεύχθη κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Κανονική αιμορραγία από απόσυρση εμφανίστηκε στο 93% των γυναικών με μέση διάρκεια 3 με 4 ημέρες.

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης συσχετίζεται με αυξημένο ρυθμό οστικής ανάπτυξης και ελάττωση της οστικής μάζας. Η δράση των οιστρογόνων στην οστική πυκνότητα εξαρτάται από τη δόση. Η προστασία φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική για τόσο διάστημα όσο συνεχίζεται η θεραπεία. Μετά τη διακοπή της ΘΟΥ, η οστική μάζα μειώνεται με ρυθμό παρόμοιο με εκείνο των γυναικών, που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία.

Από δεδομένα από τη μελέτη WHI και από μετα-ανάλυση μελετών, προκύπτει ότι η τρέχουσα χρήση ΘΟΥ, με μονοθεραπεία οιστρογόνων ή με χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνα – που χορηγούνται σε υγιείς κυρίως γυναίκες – μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων στο ισχίο, τη σπονδυλική στήλη και άλλων οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η ΘΟΥ έχει επίσης τη δυνατότητα πρόληψης των καταγμάτων σε γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα και/ή εδραιωμένη οστεοπόρωση , αλλά τα σχετικά δεδομένα είναι περιορισμένα.

Μελέτες που βασίστηκαν στη μέτρηση της περιεκτικότητας των οστών σε άλατα, έδειξαν ότι το Trisequens είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, η οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη είχε αυξηθεί κατά 5.14% και στο ισχίο κατά 3.21%.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση από το στόμα η μικροκονιοποιημένη μορφή της 17β-οιστραδιόλης απορροφάται ταχέως και αποτελεσματικά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ και το έντερο. Μετά τη χορήγηση 2 mg, η 17J3-οιστραδιόλη φθάνει μία μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα περίπου 44 pg/ml (εύρος 30 - 53 pg/ml) μέσα σε 6 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της 17β-οιστραδιόλης είναι περίπου 18 ώρες. Κυκλοφορεί συνδεδεμένη με την SHBG (37%) και την αλβουμίνη (61%), ενώ μόνο το 1 - 2% μένει ασύνδετο. Η 17β-οιστραδιόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και στο έντερο αλλά και στα όργανα — στόχους, ο δε μεταβολισμός της αφορά τη δημιουργία λιγότερο δραστικών ή και μη δραστικών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων των : οιστρόνης, κατεχολοιστρογόνων και κάποιων θειικών ενώσεων του οιστρογόνου ως και γλυκουρονιδίων. Τα οιστρογόνα απεκκρίνονται μερικώς μέσω της χολής, όπου υδρολύονται και επαναπορροφώνται (εντεροηπατική κυκλοφορία) και κατά κύριο λόγο στα ούρα σε μορφή βιολογικά ανενεργή.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα η οξική νορεθιστερόνη απορροφάται σύντομα και μετατρέπεται σε νορεθιστερόνη (NET). Υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ και το έντερο.

Μετά από λήψη 1 mg Νορεθιστερόνης η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα φθάνει περίπου τα 9 ng/ml (εύρος 6 - 11 ng/ml) μία ώρα μετά από τη χορήγηση. Η NET συνδέεται με την SHBG σε ποσοστό 36% και την αλβουμίνη σε ποσοστό 61%. Οι σημαντικότεροι μεταβολίτες είναι ισομερή της 5α-διϋδρο-NET και τετραϋδρο-NET που απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα ως συζυγείς θειικές ενώσεις ή συζυγή γλυκουρονίδια.

Η φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένα άτομα δεν έχει μελετηθεί.

5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Τα τοξικολογικά προφίλ της οιστραδιόλης και της οξικής νορεθιστερόνης είναι καλώς γνωστά. Δεν υπάρχουν προκλινικά στοιχεία ασφάλειας για τον συνταγογραφούμενο ιατρό επιπλέον όσων ήδη περιλαμβάνονται σε άλλες παραγράφους της Π.Χ.Π.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Ο πυρήνας των μπλε, άσπρων και κόκκινων δισκίων περιέχει :

Lactose monohydrate
Maize starch
Hydroxypropylcellulose
Talc
Magnesium stearate

Επικάλυψη:

Μπλε δισκία: Hypromellose, talc, titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) & macrogol 400

Λευκά δισκία: Hypromellose, triacetin και talc.

Κόκκινα δισκία: Hypromellose, talc, titanium dioxide (171), red iron oxide (E172) & propylene glycol.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4. Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25 ° C. Μη το βάζετε στο ψυγείο. Διατηρήστε τον περιέκτη μέσα στην εξωτερική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη :

1 x 28 δισκία ή 3 x 28 δισκία σε συσκευασία κυκλικού ημερολογιοδείκτη.

Ο περιέκτης εν είδει κυκλικού ημερολογιοδείκτη με 28 δισκία αποτελείται από τα ακόλουθα τρία μέρη :

- Βάση από έγχρωμο αδιαφανές πολυπροπυλένιο
- Κάλυμμα σε σχήμα δακτυλίου από διαφανές πολυστυρένιο
- Κεντρικό επιλογέα από έγχρωμο αδιαφανές πολυστυρένιο

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες χρήσης

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7 Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα

Novo Nordisk Ελλάς ΕΠΕ
Παναγούλη 80 & Αγ. Τριάδος 65
Αγία Παρασκευή 153.43

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο
Generica Pharmaceutical Products Trading Co. Ltd.
Λεμεσός

8 Αριθμός(οι) άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα
68327/28-9-2009,
Αριθμός(οι) άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο
013501

9 Ημερομηνία της πρώτης έγκρισης / ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα
2-8-1995/2-2-2006

Ημερομηνία της πρώτης έγκρισης / ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο
12-7-1991/20-12-2005

10 Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου