

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Trivina tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En vit Trivina tablett innehåller:

Estradiolvalerat (E₂V) 2 mg

En blå Trivina tablett innehåller:

Estradiolvalerat (E₂V) 2 mg

Medroxiprogesteronacetat (MPA) 20 mg

En gul Trivina tablett innehåller:

Placebo (ingen aktiv substans)

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit tablett: vit eller nästan vit, rund, kupad med skåra, märkt T, Ø 7 mm.

Blå tablett: ljusblå, rund, plan med skåra, fasad kant, Ø 9 mm.

Gul tablett: gul, rund, plan med skåra, fasad kant, Ø 7 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Trivina är en kombinerad östrogen-progestogen produkt för behandling i cykler om 91 dagar och ges dagligen utan uppehåll. En tablett tas dagligen i 91 dagars cykler enligt en blisterförpackad kalenderkarta.

En vit tablett innehållande 2 mg E₂V tas under dag 1 t.o.m. dag 70 av cykeln. En blå tablett innehållande 2 mg E₂V och 20 mg MPA tas under dag 71 t.o.m. dag 84. En gul placebotablett tas under dag 85 t.o.m. dag 91.

Postmenopausala kvinnor kan påbörja behandlingen omgående.

För behandling av postmenopausala symtom ska den lägsta effektiva dosen användas.

Om patienten glömmer att ta en tablett ska den glömda tabletten hoppas över. En glömd tablett kan öka risken för genombrottsblödning eller stänklödning.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

HRT-behandling ska bara pågå så länge fördelen av symtomlindring överväger riskerna.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (VTE) (djup ventrombos, lungemboli).
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats.
- Känd överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne.
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

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

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller barnmorska (se nedan avsnittet "Bröstcancer"). Kontroller, inklusive regelbundna kontroller av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

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

- Uterusmyom eller endometrios.
- Tidigare egen tromboembolisk sjukdom eller riskfaktorer för detta (se nedan avsnittet ”Venös tromboembolisk sjukdom”).
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer.
- Hypertoni.
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom).
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation.
- Gallstenssjukdom.
- Migrän eller (svår) huvudvärk.
- Systemisk lupus erythematosus (SLE).
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan avsnittet ”Endometriehyperplasi”).
- Epilepsi.
- Astma.
- Otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikation (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulst (ikterus) eller konstaterad försämrad leverfunktion.
- Signifikant ökning av blodtrycket.
- Debut av migränliknande huvudvärk.
- Graviditet.

Endometriehyperplasi

- Risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer är ökad när enbart östrogen ges under lång tid (se avsnitt 4.8). Tillägg av ett gestagen under minst 12 dagar per behandlingscykel hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar påtagligt denna risk.
- Genombrottsblödning och/eller stänksblödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänksblödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi, för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

- En randomiserad placebokontrollerad studie, the Women’s Health Initiative study (WHI), och epidemiologiska studier, inklusive the Million Women Study (MWS), har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen, östrogen-gestagen i kombination eller tibolon som HRT under flera år (se avsnitt 4.8). För samtliga HRT-preparat blir överrisken påtaglig inom några få års användning och ökar med behandlingstidens längd men återgår till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom några få (högst fem) år efter avslutad behandling.
- I MWS var den relativa risken för bröstcancer vid behandling med konjugerade ekvina östrogener (conjugated equine oestrogens, CEE) eller estradiol (E₂) högre i kombination med gestagen, oavsett om gestagenet gavs sekventiellt eller kontinuerligt och oavsett typ av gestagen. Det fanns inget som tydde på att olika administreringsvägar gav olika risk.
- I WHI-studien kunde behandling med kontinuerliga konjugerade ekvina östrogener och medroxi-progesteronacetat (CEE + MPA) sammankopplas med bröstcancer, som var något större och oftare hade lokala lymfkörtelmetastaser jämfört med placebo.

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

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är förenad med en högre relativ risk för venös tromboembolism (VTE) d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. En randomiserad kontrollerad studie och epidemiologiska studier fann en två- till trefaldigt högre risk hos behandlade kvinnor jämfört med icke behandlade. För kvinnor som inte använder HRT uppskattas att det under en 5-årsperiod inträffar ungefär 3 fall av VTE per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och 8 fall per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Antalet extra fall av VTE under en 5-års period hos friska kvinnor som använder HRT uppskattas till mellan 2 och 6 (bästa estimat = 4) per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och mellan 5 och 15 (bästa estimat = 9) per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare.
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar egen eller familjär förekomst av VTE, uttalad fetma (BMI>30 kg/m²) och SLE. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.
- Kvinnor med egen anamnes på VTE eller känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT kan öka denna risk. Vid egen eller stark familjär anamnes på VTE eller anamnes på återkommande spontanabort ska utredning göras för att utesluta anlag för trombofili. Tills dess att en bedömning av trombofila faktorer har gjorts eller antikoagulantibehandling inletts är HRT kontraindicerad. Balansen mellan risk och nytta bör noggrant övervägas inför HRT till kvinnor som behandlas med antikoagulantia.
- Risken för VTE kan tillfälligt öka vid långvarig immobilisering, vid betydande trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, speciellt efter ingrepp i bukhålan eller efter ortopediska ingrepp i nedre extremiteterna, bör uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet övervägas. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör preparatet sättas ut. Patienten ska uppmanas kontakta läkare vid symptom som kan tyda på VTE, (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärllsjukdom

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunna påvisa några positiva kardiovaskulära effekter med kontinuerlig kombinerad behandling med CEE och MPA. Två stora kliniska studier (WHI och HERS d.v.s Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) påvisade en möjlig ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet under första behandlingsåret och inga tecken på allmän positiv effekt. Det finns endast begränsade data från randomiserade kontrollerade studier avseende kardiovaskulär sjuklighet eller dödlighet med andra HRT-produkter. Därför är det oklart om fynden avseende de konjugerade preparaten också gäller för andra HRT-produkter.

Stroke

- En stor randomiserad klinisk studie (WHI-studien) fann, såsom ett sekundärt resultatutfall, en ökad risk för ischemisk stroke hos friska kvinnor, som behandlades med

CEE och MPA kontinuerligt. För kvinnor som inte använder HRT uppskattades antalet fall av stroke under en period på 5 år vara omkring 3 per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och 11 per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Antalet extra fall av stroke hos kvinnor som tar konjugerade östrogen och MPA under 5 år uppskattades vara mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1) per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och mellan 1 och 9 (bästa estimat = 4) per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Det är inte känt om den ökade risken även gäller för andra HRT-produkter.

Ovarialcancer

- Långtidsbehandling (minst 5 till 10 år) med enbart östrogen hos kvinnor som genomgått hysterectomi har associerats med en ökad risk för ovarialcancer i några epidemiologiska studier. Det är oklart om långtidsbehandling med HRT-kombinationspreparat innebär en annorlunda risk än behandling med enbart östrogen.

Andra tillstånd

- Östrogen kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga. Patienter med terminal njurinsufficiens ska noga observeras, då det kan förväntas att nivån av cirkulerande aktiva innehållsämnen i Trivina är förhöjd.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer med pankreatit har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Östrogen ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Fritt T4 och fritt T3 är opåverkat. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och sexualhormonbindande globulin (SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria, biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Det finns inga säkra bevis för förbättrad kognitiv funktion. Det finns vissa bevis från WHI-studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinationen CEE och MPA kontinuerligt efter 65 års ålder. Det är inte känt om dessa resultat gäller för yngre postmenopausala kvinnor eller för andra HRT-produkter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogen och gestagen kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450-enzym. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogen och gestagen.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogen och gestagen är minskad effekt och möjligen ändrad blödningsprofil.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Trivina är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med Trivina ska behandlingen snarast avbrytas. Det saknas kliniska data för graviditetsexposition med MPA. Djurstudier tyder på att toxiska effekter på reproduktionen kan förekomma (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken vid human exponering är inte känd. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och andra gestagener.

Amning

Trivina är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Biverkningar uppträder oftast under de första behandlingsmånaderna. Det uppskattas att 15-20% av alla behandlade kvinnor kan förväntas uppleva biverkningar. De är vanligtvis milda och avtar vid fortsatt behandling. Huvudvärk och bröstömhet har rapporterats hos mer än 10% av patienter i kliniska prövningar.

Organgrupp	Vanliga (>1/100)	Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)	Sällsynta (>1/10000, <1/1000)
Allmänna	Vätskeretention	Viktökning	Trötthet
Cirk.	Palpitationer	Hypertoni	Venös tromboembolism, ytlig tromboflebit i ben
GI	Illamående, buksmärta	Kräkning	Flatulens
Hud	Acne	Dermatit, eksem	Håravfall
Lever			Påverkan på leverfunktioner
Neurol.	Huvudvärk, migrän, yrsel		
Psyk.	Förändring i libido, nervositet		Nedstämdhet
Ögon			Synrubbing
Övriga	Dysmenorré, olaga vaginalblödning, bröstömhet	Förstoring av uterusmyom	Endometriehyperplasi, menorragi

Bröstcancer

Den totala risken för bröstcancer ökar med ökad duration av HRT hos kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT, enligt resultat från ett stort antal epidemiologiska studier och en randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative (WHI).

För HRT med enbart östrogen, visar en reanalys av originaldata från 51 epidemiologiska studier (i vilka >80% av HRT användningen bestod av preparat enbart innehållande östrogen) och från den epidemiologiska MWS-studien att den relativa risken (RR) är ungefär lika stor, d.v.s. 1,35 (95% CI: 1,21-1,49) respektive 1,30 (95% CI: 1,21-1,40).

För HRT med östrogen och gestagen i kombination har flera epidemiologiska studier rapporterat en ökad totalrisk för bröstcancer jämfört med enbart östrogen.

MWS rapporterade att olika typer av HRT med östrogen-gestagen i kombination kunde förknippas med en högre risk för bröstcancer (RR=2,00; 95% CI: 1,88-2,12) än HRT med enbart östrogen (RR=1,30; 95% CI: 1,21-1,40) eller användning av tibolon (RR=1,45; 95% CI: 1,25-1,68) i jämförelse med personer som aldrig använt HRT.

WHI rapporterade en skattad relativ risk på 1,24 (95% CI: 1,01-1,54) hos alla användare efter 5,6 års användning av kombinationen CEE + MPA jämfört med placebo.

De absoluta riskerna beräknade från MWS- och WHI-studierna presenteras nedan:

Från den kända genomsnittliga incidensen av bröstcancer i västvärlden, uppskattade MWS att:

- Bland kvinnor som inte använder HRT förväntas cirka 32 av 1000 få en bröstcancerdiagnos mellan åldrarna 50 och 64 år.
- Bland 1000 kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT kommer antalet extra fall under motsvarande period att vara:
 - Bland användare av enbart östrogen
 - Mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1,5) under 5 års användning
 - Mellan 3 och 7 (bästa estimat = 5) under 10 års användning
 - Bland användare av östrogen-gestagen i kombination
 - Mellan 5 och 7 (bästa estimat = 6) under 5 års användning
 - Mellan 18 och 20 (bästa estimat = 19) under 10 års användning

WHI-studien uppskattade efter 5,6 års uppföljning av kvinnor mellan 50 och 79 år att kombinationen CEE + MPA skulle orsaka 8 extra fall av invasiv bröstcancer per 10 000 kvinnoår.

Enligt beräkningar från data i WHI-studien har följande skattning gjorts:

Bland 1000 kvinnor i placebogrupperna skulle

- Cirka 16 fall av invasiv bröstcancer diagnostiseras på 5 år.
- Bland 1000 kvinnor som använder kombinationen CEE + MPA, skulle antalet extra fall av bröstcancer bli
 - Mellan 0 och 9 (bästa estimat = 4) under 5 års användning

Antalet extra fall av bröstcancer hos kvinnor som använder HRT är ungefär detsamma oberoende av ålder vid start av användning av HRT (mellan åldrarna 45-65) (se avsnitt 4.4)

Endometrie-cancer

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer med ökad behandlingstid med östrogen utan gestagentillägg. Enligt resultat

från epidemiologiska studier är den uppskattade risken för kvinnor i åldrarna 50 till 65 år, som inte använder HRT, cirka 5 diagnostiserade fall av endometrie cancer per 1000. Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen varierar den rapporterade riskökningen för endometrie cancer mellan 2 och 12 gånger, jämfört med icke behandlade kvinnor. Tillägg av gestagen till en behandling med enbart östrogen reducerar kraftigt denna ökade risk.

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Östrogenberoende benign eller malign tumör, t.ex. endometrie cancer.
- VTE, d.v.s. djup ventrombos lokaliserad till ben- eller bäcken och lungemboli, är vanligare bland kvinnor, som använder HRT än hos obehandlade. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.
- Hjärtinfarkt och stroke.
- Gallblåsesjukdom.
- Hudförändringar såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura.
- Trolig demens (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Östrogener

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering, dock sannolikt låg akut toxicitet. 160 mg östradiol till vuxen gav huvudvärk och övergående EEG-påverkan.

Symtom: Tänkbart är illamående, kräkningar, huvudvärk, yrsel, ev. leverpåverkan. Vid kroniskt bruk bl.a. vätskeretention, ödem, blodtrycksstegring. Se även biverkningarna.

Behandling: Ventrikeltömning och kol kan övervägas vid nyligen intagen massiv överdos. I regel krävs enbart observation. Symtomatisk behandling vid behov.

Gestagener

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering, dock ej sannolikt att symtom uppkommer efter akut överdosering.

Symtom: I regel relaterade till kronisk medicinering med höga doser. Se beskrivna biverkningar.

Behandling: Ventrikeltömning och kol kan övervägas vid nyligen intagen massiv överdos. I regel krävs enbart observation. Symtomatisk behandling vid behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagen i kombination med östrogen, sekvenspreparat.
ATC-kod: G03FB06.

Trivina är ett bifasiskt hormonpreparat. Under de första 70 dagarna administreras E₂V och åtföljs av en 14-dagarsfas med E₂V kombinerat med MPA. Under de sista 7 dagarna av cykeln administreras placebotabletter och en bortfallsblödning inträder.

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

efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar, men tar inte helt bort, den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Fasta kombinationspreparat av östrogen-progestogen av idag har baserats på 28-dagars cykler. En huvudorsak att sluta sådan behandling är att många kvinnor anser det oacceptabelt med den månatliga bortfallsblödningen. Trivina, som endast ger bortfallsblödning var tredje månad är mer acceptabelt för denna kvinnogrupp.

Information från kliniska prövningar

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor. Regelbundna bortfallsblödningar uppträdde hos 77% av kvinnorna och varade i genomsnitt 5 dagar. Bortfallsblödningen startade som regel 2-3 dagar efter 14-dagarsperioden med kombinationstabletten med 2 mg E₂V och 20 mg MPA.

Genombrottsblödning och/eller stänkblödning rapporterades av omkring 15% av kvinnorna under de första tre månaderna och av omkring 27% under behandlingsmånaderna 10-12. Amenorré (ingen blödning eller stänkblödning) inträffade hos 0% av kvinnorna under det första behandlingsåret.

Östrogenbrist efter menopaus innebär en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet (BMD) är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Efter ett respektive två års behandling med Trivina hade BMD (\pm SD) i ländryggen ökat med 3,3% (\pm 3,6) och 5,9% (\pm 3,0). Under behandlingen behöll eller ökade 72,7% respektive 95,2% av kvinnorna sin BMD i ländryggen.

Trivina hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter ett respektive två år var 2,3% (\pm 3,4) och 0,6% (\pm 3,5) i femurhuvudet, och 72,7% respektive 52,4% av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i femurhuvudet under behandlingen. Motsvarande värden för Ward's triangle var 5,6% (\pm 7,6) respektive 6,1% (\pm 7,0), och procentsiffrorna av kvinnorna som behöll eller ökade sin BMD var 68,2% respektive 80,9%.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) av estradiol (150-200 pmol/l) uppnåddes inom 7-8 timmar efter en enkel dos. Medelkoncentrationen (C_{medel}) av estradiol är cirka 125 pmol/l.

Cirkulerande naturliga östrogener binder till SHBG och albumin. Fritt estradiol metaboliseras i levern och omvandlas delvis till mindre aktiva östrogener såsom estron.

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) av estron (cirka 1700 pmol/l) uppnås inom 6–7 timmar efter en enkel dos. C_{medel} är cirka 1000 pmol/l. Estron genomgår enterohepatisk cirkulation och dess halveringstid är 15–20 timmar. Huvuddelen av östrogener utsöndras via njurarna som sulfat- och glukuronidkonjugat.

Efter en dos av Trivina kombinationstablett nås maximal plasmakoncentration (C_{max}) av MPA (2–18 µg/l) inom 1–4 timmar. C_{medel} (efter en dos) var cirka 1,3 µg/l. Den terminala halveringstiden är 40–50 timmar. Stora individuella variationer uppvisas i serumkoncentrationer av MPA. Metabolismen är ofullständigt utredd. MPA metaboliseras i levern och utsöndras som glukuronider både i urin och galla. Metaboliternas farmakologiska aktivitet är okänd. Absorptionsgraden från kombinationstabletten är jämförbar med absorptionen när MPA administreras ensamt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier av estradiol och MPA har visat förväntade östrogen- och gestageneffekter. Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver det som redan nämnts i andra delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vit Trivina tablett:

Laktosmonohydrat 86,6 mg, majsstärkelse, gelatin, talk, magnesiumstearat.

Blå Trivina tablett:

Laktosmonohydrat 150 mg, majsstärkelse, indigokarmin (E 132), gelatin, magnesiumstearat.

Gul Trivina tablett:

Laktosmonohydrat 86,5 mg, majsstärkelse, gelatin, gul järnoxid (E 172), magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Inte relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminium-blister, 1 x 91 tabletter.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
P.O. Box 65
FI-02101 Espoo
Finland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12021

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1994-01-28 / 2008-06-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2008-04-02