

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Femasekvens tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*1 orange tablett innehåller:* Estradiolhemihydrat motsvarande estradiol 2 mg.

*1 grå tablett innehåller:* Estradiolhemihydrat motsvarande estradiol 2 mg, noretisteronacetat 1 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Orange märkta 02

Grå märkta P2

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor mer än 1 år efter menopaus.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida frakturer, 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 administreringssätt

1 tablett dagligen kontinuerligt. Behandlingen påbörjas med 1 orange tablett dagligen i 16 dagar, därefter 1 grå tablett dagligen under de 12 följande dagarna. En ny behandling skall därefter påbörjas utan uppehåll. En bortfallsblödning inträffar vanligtvis 2-4 dagar efter att alla grå tabletter intagits.

Behandlingen kan börja när som helst hos patienter med etablerad amenorré, eller hos patienter med långa intervaller mellan menstruationerna. Hos patienter med regelbunden menstruation rekommenderas behandlingsstart inom 5 dagar efter blödningsstart. Patienter som står på annan cyklisk behandling skall avsluta tidigare behandlingscykel, och därefter byta till Femasekvens utan avbrott i terapin.

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

Om patienten glömt att ta en tablett ska den intas inom 12 timmar, annars ska tabletten kasseras, och nästa tablett ska intas påföljande dag. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (VTE) (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4).
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)

- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

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

#### **Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling**

Innan HRT inleds eller återupptas, ska en noggrann anamnes tas, 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” nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning 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 kan återkomma eller förvärras vid behandling med Femasekvens:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (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 kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

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

#### **Endometriehyperplasi och carcinom**

- För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.
- Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.
- Genombrottsblödning och/eller stänkblödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänkblödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

### Bröstcancer

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

### Behandling med kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier, påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

### Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlades med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-gestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

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

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

### Ovarialcancer (Äggstockscancer)

- Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-studien, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande, eller något lägre, risk (se avsnitt 4.8).

### Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är förenad med en 1,3 – 3 gånger större risk för venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året med HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Kvinnor med egen anamnes på VTE eller känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT kan öka denna risk och är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet/ postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.
- Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder 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.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar, eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som behandlas kroniskt med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör preparatet sättas ut. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symptom som kan tyda på VTE, (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

#### Kranskärslssjukdom

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

#### Kombinerad östrogen-gestagen-behandling

Den relativa risken för kranskärslssjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslssjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslssjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

#### Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos hysterektomerade kvinnor som behandlats med enbart östrogen.

#### Ischemisk stroke

- Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

#### Hypotyroidism

- Patienter som behöver substitutionsbehandling med tyreoidhormon bör regelbundet kontrolleras med avseende på tyreoidfunktion under behandling med HRT för att säkerställa att nivåerna av tyreoidhormon hålls inom ett acceptabelt intervall.

#### Angioödem

- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

#### ALAT-förhöjning

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel.

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4.5.

#### Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma som kan leda till pankreatit har beskrivits vid oral östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Östrogener ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad HRT eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalatosmalabsorption.

Femasekvens innehåller färgämnet para-orange som kan ge allergiska reaktioner.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända som hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Traditionella växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener. Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener är minskad effekt och möjligen ändrad blödningsprofil. Samtidig användning av preparat som inducerar leverenzym, t.ex. barbiturater, rifampicin eller antiepileptika, kan orsaka spotting eller mellanblödning.

Läkemedel som hämmar aktiviteten av hepatiska mikrosomala enzymer, som metaboliserar läkemedel t ex ketokonazol kan höja nivån av cirkulerande aktiva innehållsämnen i Femasekvens. Vissa blodprovsanalyser kan påverkas av östrogenbehandling t.ex. sköldkörtelfunktionstest (se avsnitt 4.4) och glukostoleranstest.

### **Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel**

Hormonpreventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonsättningsterapi och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion existerar, vilket kan leda till minskad anfallskontroll bland kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

### Farmakodynamiska interaktioner

*Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel*

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel.

*Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol*

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet*

Femasekvens är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med Femasekvens ska behandlingen avbrytas omgående.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter, som exponerats för noretisteronacetat tyder inte på några fosterskadande effekter. Djurstudier har visat att högre doser av gestagena substanser än vad som normalt används i preparat för substitutionsbehandling kan orsaka maskulinisering av kvinnliga foster. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid de låga dosnivåer som förekommer i Femasekvens.

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 gestagen.

### *Amning*

Femasekvens är inte indicerat under amning.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats.

## **4.8 Biverkningar**

De vanligast rapporterade biverkningarna är bröstspänningar och smärta i bröstet (31%), dysmenorré (19%), oregelbundna blödningar (12,7%) och huvudvärk (10%).

Dosberoende östrogena biverkningar uppträder hos ca 15-20% av patienterna i början av behandlingen och försvinner vanligen vid fortsatt behandling.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem<br>MedDRA SOC<br>nivå)               | Mycket<br>vanliga                                                                | Vanliga                                                                                               | Mindre<br>vanliga                                 | Sällsynta                                                                   | Mycket<br>sällsynta    | Ingen känd<br>frekvens |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Infektioner och<br>infestationer                 |                                                                                  | Genital candida-<br>infektion,<br>vaginit                                                             |                                                   |                                                                             |                        |                        |
| Immunsystemet                                    |                                                                                  |                                                                                                       |                                                   | Överkänslig<br>het                                                          |                        |                        |
| Metabolism och<br>nutrition                      |                                                                                  | Vätskeretention                                                                                       |                                                   |                                                                             |                        |                        |
| Psykiska<br>störningar                           |                                                                                  | Depression,<br>förvärrad<br>depression.<br>Nervositet,<br>Affektlabilitet,<br>libido-<br>förändringar |                                                   |                                                                             |                        |                        |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet         | Huvudvärk                                                                        | Yrsel,<br>sömnsvårigheter                                                                             | Migrän,<br>vertigo                                | Parestesi                                                                   |                        |                        |
| Blodkärll                                        |                                                                                  |                                                                                                       | Hypertoni,<br>ytlig<br>tromboflebit,<br>åderbräck | Lungemboli<br>Djup<br>ventrombos<br>Venös<br>emboli                         |                        |                        |
| Magtarm-<br>kanalen                              |                                                                                  | Illamående.<br>Smärtor,<br>spändhet och<br>obehagskänslor<br>i buken.<br>Diarré,<br>dyspepsi.         | Kräkning                                          |                                                                             |                        |                        |
| Lever och<br>gallvägar                           |                                                                                  |                                                                                                       | Gallblåse-<br>sjukdom,<br>kolelitiatis.           |                                                                             | Kolestatisk<br>gulsot. |                        |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad                    |                                                                                  | Acne,<br>hudutslag,<br>pruritus, torr<br>hud.                                                         | Missfärgning<br>av huden.                         |                                                                             | Hirsutism              | Alopeci                |
| Muskelo-<br>skeletala<br>systemet och<br>bindväv |                                                                                  | Ryggsmärtor,<br>benkramper,<br>smärta i<br>extremiteter                                               | Muskel-<br>spasmer                                | Myasteni                                                                    |                        |                        |
| Reproduktions-<br>organ och<br>bröstkörtel       | Smärta/<br>ömhet i<br>brösten.<br>Dysmenorré,<br>menstrua-<br>tions-<br>rubbnig. | Bröstförstoring/<br>ödem,<br>uterusmyom,<br>förvärmning/åter<br>kommande<br>uterusmyom.               | Bröstcancer                                       | Uterint<br>leiomyom,<br>äggledar-<br>cystor,<br>endocervi-<br>kala polyper. |                        |                        |

|                                                                             |  |                                                                                                                                                    |                         |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--|--|--|
|                                                                             |  | Menorragi,<br>vaginala<br>flytningar,<br>oregelbunden<br>vaginal<br>blödning, uterin<br>spasm, vaginal<br>infektion,<br>endometrie-<br>hyperplasi. |                         |  |  |  |
| Allmänna<br>symtom<br>och/eller<br>symtom vid<br>administrerings<br>stället |  | Smärta, asteni,<br>perifera ödem,<br>viktökning.                                                                                                   |                         |  |  |  |
| Undersökningar                                                              |  |                                                                                                                                                    | Transaminas-<br>ökning. |  |  |  |

#### Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

#### **Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier.**

##### **Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Ålder vid<br>HRT-<br>start (år)                                                                                                                                                                                                                        | Incidens per 1000 kvinnor som<br>aldrig använt HRT under en 5-<br>års period (50-54 år)* | Risikkvot | Antal extra fall per 1000 kvinnor<br>som använt HRT efter 5 år |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Enbart östrogen</b>                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                          |           |                                                                |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                     | 13,3                                                                                     | 1,2       | 2,7                                                            |
| <b>Kombinerad östrogen-gestagenbehandling</b>                                                                                                                                                                                                          |                                                                                          |           |                                                                |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                     | 13,3                                                                                     | 1,6       | 8,0                                                            |
| *Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt. |                                                                                          |           |                                                                |

##### **Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Ålder vid<br>HTR-start<br>(år)                                                                     | Incidens per 1000 kvinnor som<br>aldrig använt HRT, under en 10-<br>årsperiod (50-59 år)* | Risikkvot | Ytterligare fall per 1 000 HRT-<br>användare efter 10 år |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------|
| <b>HRT med enbart östrogen</b>                                                                     |                                                                                           |           |                                                          |
| 50                                                                                                 | 26,6                                                                                      | 1,3       | 7,1                                                      |
| <b>Kombination östrogen-gestagen</b>                                                               |                                                                                           |           |                                                          |
| 50                                                                                                 | 26,6                                                                                      | 1,8       | 20,8                                                     |
| *Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). |                                                                                           |           |                                                          |



Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

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

| Ålder (år)                                                | Incidensen bröstcancer per 1000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år* | Relativ risk (95 % CI) | Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod* (95 % CI) |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enbart konjugerade östrogener#</b>                     |                                                                      |                        |                                                                            |
| 50 – 79                                                   | 21                                                                   | 0,8 (0,7 – 1,0)        | -4 (-6 – 0)**                                                              |
| <b>Konjugerade östrogener + medroxyprogesteronacetat‡</b> |                                                                      |                        |                                                                            |
| 50 – 79                                                   | 17                                                                   | 1,2 (1,0 – 1,5)        | +4 (0 – 9)                                                                 |

\* Observera att siffror avser 5 års deltagande i WHI-studien, där vissa kvinnor, både i placebo- och behandlingsgrupperna, kan ha haft tidigare exponering för HRT.  
 #I WHI-studiens östrogenbehandlingsarm och tillhörande placeboarm ingick endast hysterektomerade kvinnor.  
 ‡När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.  
 \*\* WHI-studie på hysterektomerade kvinnor som inte visat ökad risk för bröstcancer.  
 CI = konfidensintervall

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

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 fall per 1000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (Relativ Risk på 1,0 (0,8-1,2)).

#### Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticerats med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

#### Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3-3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

### WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

| Ålder (år)                                                   | Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid | Relativ risk (95 % CI) | Extra fall per 1000 HRT-användare över 5 års tid |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Enbart östrogen (oralt) *</b>                             |                                                             |                        |                                                  |
| 50 – 59                                                      | 7                                                           | 1,2 (0,6 – 2,4)        | 1 (-3 – 10)                                      |
| <b>Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)</b>                  |                                                             |                        |                                                  |
| 50 – 59                                                      | 4                                                           | 2,3 (1,2 – 4,3)        | 5 (1 – 13)                                       |
| * Studie på kvinnor utan livmoder<br>CI = konfidensintervall |                                                             |                        |                                                  |

#### Risk för kranskärslsjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

#### Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagenbehandling är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

#### **WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för stroke\* över 5 års användningstid**

| Ålder (år)                                                                | Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid | Relativ risk (95 % CI) | Extra fall per 1000 HRT-användare över 5 års tid |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|
| 50 – 59                                                                   | 8                                                           | 1,3 (1,1 – 1,6)        | 3 (-1 – 5)                                       |
| *Ingen differentiering gjordes mellan ischaemisk och haemorragisk stroke. |                                                             |                        |                                                  |

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Hudförändringar såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- Trolig demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).
- Torra ögon.
- Förändrad sammansättning av tårvätskan.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

#### Toxicitet

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

**Noretisteron:** Begränsad erfarenhet av överdosering, dock ej sannolikt att symtom uppkommer efter akut överdosering. 60 mg noretisteron till 1-åring och 140 mg till 3-åring gav inga symtom.

Symtom på överdosering med oralt östrogen är bröstspänning, illamående, kräkning och/eller metrorragi. Överdoser av gestagen kan leda till nedstämdhet, trötthet, acne och hirsutism.

Ventrikeltömning och kol kan övervägas vid nyligen intagen massiv överdos. I regel krävs enbart observation. Det finns ingen antidot, symtomatisk behandling ska sättas in vid behov.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med östrogener, sekvenspreparat  
ATC-kod: G03FB05

Femasekvens är ett bifasiskt östrogen/gestagen sekvenspreparat. Femasekvens innehåller östrogenet 17 $\beta$ -estradiol och noretisteronacetat, båda i mikroniserad form, vilket ökar den perorala absorptionen. Den första perioden omfattar 16 tabletter med 2 mg estradiol, följt av en kombinationstablett av 2 mg estradiol och 1 mg noretisteronacetat under de följande 12 dagarna.

Estradiol: Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt 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.

Noretisteronacetat: Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar kraftigt den östrogeninducerande risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Tillsatsen av noretisteronacetat, som har progesteronliknande effekt, i andra fasen av varje behandlingscykel (grå tabletterna) inducerar ett sekretoriskt endometrium som avstöts och resulterar i en menstruationsliknande blödning.

Symtomlindring erhålls i regel redan under första behandlingscykeln.

Östrogenbrist efter menopaus innebär en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Därför bör behandling, som avser att motverka osteoporos, påbörjas så snart som möjligt efter menopaus hos kvinnor med ökad risk för framtida benskörhetsfrakturer. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet är dosberoende. Effekten kvarstår så länge behandlingen pågår.

Resultatet från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att hormonell substitutionsterapi 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.

Effekten av estradiol i kombination med noretisteronacetat på benmineralinnehållet undersöktes i en 2-års randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie på postmenopausala kvinnor (n=327). Alla kvinnor erhöll kalciumtillägg på 1000 mg/dag. Estradiol i kombination med noretisteronacetat förhindrade signifikant förlust av benmassa i ländryggen, höft (total), distala radius och i kroppen totalt jämfört med kvinnor som erhållit kalciumtillägg och placebo. Hos kvinnor i tidig postmenopaus (1-5 år efter menopaus) var den procentuella förändringen från basnivå för benmineralinnehållet i ländryggens kotpelare, lårbenshals och lårbenstrochanter hos patienter som fullföljde 2 års behandling med kombinationen 5,4 $\pm$ 0,7%, 2,9 $\pm$ 0,8% resp 5,0 $\pm$ 0,9%. Andelen kvinnor med bibehållen eller ökat benmineralinnehåll var 91% efter 2 års behandling.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

*Estradiol*

Maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) är ca 62 pg/ml och uppnås efter 3-6 timmar. Halveringstid för eliminering av estradiol är ca 24 timmar. Estradiol metaboliseras i levern till estron och estriol. Utsöndringen sker i huvudsak via njurarna, som glukuronider och sulfater.

#### *Noretisteron*

Noretisteronacetat omvandlas till noretisteron. Maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) är ca 12 ng/ml och uppnås efter ca 1-4 timmar.

Halveringstid för eliminering är ca 10 timmar. Utsöndringen sker i huvudsak via njurarna, som glukuronider och sulfater. Kinetik hos kvinnor över 65 år har inte studerats.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Femasekvens har prövats kliniskt i mycket stor omfattning. All relevant information för forskrivaren återfinns i övriga delar av produktresumén.

Kontinuerlig administration under lång tid av naturliga och syntetiska östrogener ökar hos vissa djurarter förekomsten av carcinom i bröst, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever.

Kontinuerlig administration under lång tid av norethisterone ökar hos vissa djurarter förekomsten av tumörer i hypofysen och äggstockar hos honor, och i lever och bröst hos hanar.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Orange tablett:*

Hypromellos

Laktosmonohydrat 61,73 mg

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Makrogol

Para-orange (E 110)

Povidon

Titandioxid (E 171)

Talk

#### *Grå tablett:*

Hypromellos

Laktosmonohydrat 60,73 mg

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Makrogol

Povidon

Svart järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Blister (aluminium/PVC)*

3 x 28 st (16 orange tabletter och 12 grå tabletter), kalenderförpackning

Förpackningen är försedd med veckodagsmarkering som gör det möjligt att kontrollera tablettintaget dag för dag.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Exeltis Healthcare S.L.

Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares

Guadalajara, Spanien

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12447

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

1995-10-11 / 2010-10-11

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-06-18