

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trisequens, 2 mg (niebieskie), 2 mg + 1 mg (białe), 1 mg (czerwone), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera:

niebieska tabletkę: 2 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego

biała tabletkę: 2 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego i 1 mg noretysteronu octanu (*Norethisteroni acetate*)

czerwona tabletkę: 1 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda czerwona tabletkę powlekana zawiera 37,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda biała tabletkę powlekana zawiera 36,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda niebieska tabletkę powlekana zawiera 36,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Niebieska powlekana, dwuwypukła tabletkę z wytłoczonym napisem NOVO 280, o średnicy 6 mm.

Biała powlekana, dwuwypukła tabletkę z wytłoczonym napisem NOVO 281, o średnicy 6 mm.

Czerwona powlekana, dwuwypukła tabletkę z wytłoczonym napisem NOVO 282, o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w celu leczenia objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie, u których ostatnia miesiączka wystąpiła co najmniej 6 miesięcy wcześniej.

Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a które nie tolerują lub dla których przeciwwskazane są inne produkty lecznicze stosowane w profilaktyce osteoporozy (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Trisequens jest przeznaczony do stosowania w sposób ciągły sekwencyjny w HTZ. Estrogen jest stosowany w sposób ciągły. Progestagen jest stosowany przez 10 dni w 28-dniowym cyklu w sposób sekwencyjny.

Tabletkę przyjmuje się doustnie, raz na dobę bez przerw, najlepiej o tej samej porze dnia, rozpoczynając od tabletek zawierających estrogen (niebieskie tabletkę powlekane) i stosując je przez 12 dni. Następnie przez 10 dni przyjmuje się tabletkę zawierające estrogen i progestagen (białe tabletkę powlekane), a przez kolejne 6 dni - tabletkę zawierające estrogen (czerwone tabletkę powlekane). Regularne złuszczenie endometrium następuje zwykle w okresie przyjmowania czerwonych tabletek.

Po przyjęciu ostatniej czerwonej tabletki leczenie należy kontynuować, przyjmując następnego dnia pierwszą niebieską tabletkę z nowego opakowania.

U kobiet niestosujących HTZ lub u kobiet leczonych innym produktem leczniczym w sposób ciągły złożony, leczenie produktem leczniczym Trisequens można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet stosujących dotychczas sekwencyjną HTZ leczenie należy rozpocząć następnego dnia po zakończeniu wcześniejszego leczenia.

Rozpoczęcie oraz kontynuacja leczenia objawów okresu przekwitania powinny przebiegać z wykorzystaniem najmniejszej skutecznej dawki hormonów w możliwie najkrótszym czasie (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę, powinna ją przyjąć tak szybko jak to jest możliwe w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin należy wyrzucić tę nieprzyjętą tabletkę. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium)
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Czynne lub przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. choroba niedokrwienności serca, zawał mięśnia sercowego)
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy wyniki testów czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

HTZ należy rozpocząć, gdy u pacjentki obecne są objawy okresu przekwitania niekorzystnie wpływające na jakość jej życia. We wszystkich przypadkach należy przeprowadzać ocenę stosunku korzyści do ryzyka przynajmniej raz w roku i kontynuować HTZ tak długo, jak korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Ze względu na niski poziom bezwzględnego ryzyka u młodych kobiet, bilans korzyści i ryzyka dla tych kobiet może być bardziej korzystny niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie/badanie kontrolne

Przed rozpoczęciem lub zmianą HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe (łącznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) w celu wykluczenia przeciwwskazań do stosowania i zagrożeń związanych z leczeniem. W czasie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj indywidualnie do każdej pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki (patrz poniżej *Rak piersi*) o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach. Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową np. mammografię należy przeprowadzać

według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych, dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

Choroby wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń występuje obecnie u pacjentki, pojawiło się niedawno i (lub) nasiliło się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione schorzenia mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie leczenia produktem leczniczym Trisequens:

- mięśniaki macicy (włókniaki) lub endometrioza,
- czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej),
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (nasilone) bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego

Zaleca się natychmiastowe odstawienie produktu leczniczego w następujących przypadkach:

- żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby,
- istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi,
- pojawianie się bólów głowy typu migrenowego,
- ciąża.

Hiperplazja i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku stosowania samych estrogenów przez dłuższy czas. Zaobserwowane zwiększone ryzyko raka endometrium wśród kobiet stosujących estrogeny ogólnoustrojowo w monoterapii jest od 2- do 12-krotnie większe niż u kobiet ich niestosujących, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia ryzyko może pozostać podwyższone przez 10 lat od zakończenia leczenia.

Zastosowanie dodatkowo cyklicznie progestagenów przez co najmniej 10 dni w miesiącu/28 dniowego cyklu lub ciągłej złożonej estrogenowo-progestagenowej terapii u kobiet z zachowaną macicą, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem estrogenów w monoterapii w HTZ.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia lub plamienia. Jeżeli krwawienia lub plamienia utrzymują się po pierwszych miesiącach leczenia, wystąpią po jakimś czasie od rozpoczęcia leczenia lub utrzymują się po jego zakończeniu, należy dokładnie zdiagnozować przyczynę krwawienia wykonując biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworu.

Rak piersi

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative study (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1-4) latach (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość piersi w obrazie mammograficznym i może w niekorzystny sposób wpływać na radiologiczne wykrycie raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zaburzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko ŻChZZ i stosowanie HTZ może zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: ogólnoustrojowe stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI > 30 kg/m² pc.), ciąża lub okres poporodowy, toczень rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i rak. Nie ma zgodnego poglądu na wpływ żyłaków na przebieg ŻChZZ.

Tak, jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. W przypadku, gdy długotrwałe unieruchomienie jest związane z planową operacją, okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją jest zalecane. Wznowienie leczenia powinno nastąpić po pełnym uruchomieniu pacjentki.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z ŻChZZ w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń jest wykrywana w czasie badania przesiewowego).

Jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, inne niż ŻChZZ u członków rodziny lub jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub łączne występowanie tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka zastosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ rozwija się po rozpoczęciu leczenia, produkt leczniczy należy odstawić. Należy poinformować pacjentki o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia

objawów mogących świadczyć o rozwoju ŻChZZ (tzn. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba naczyń wieńcowych

Brak dowodów pochodzących z randomizowanych badań z grupą kontrolną, na występowanie wpływu chroniącego przed zawałem serca u kobiet z lub bez rozpoznanej choroby wieńcowej, które stosowały złożoną estrogenowo-progestagenową lub wyłącznie estrogenową HTZ. Względne ryzyko choroby wieńcowej w trakcie stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie zwiększone. W związku z tym, że wyjściowe całkowite ryzyko choroby wieńcowej jest silnie związane z wiekiem, to liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej występujących z powodu stosowania estrogenowo-progestagenowej HTZ jest bardzo mała u zdrowych kobiet, u których od menopauzy upłynął krótki czas, ale wzrasta wraz z wiekiem.

Udar niedokrwienny mózgu

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa i wyłącznie estrogenowa, stosowane ogólnoustrojowo, są związane z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, to całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

Estrogeny mogą zwiększać retencję płynów w organizmie, co oznacza, że pacjentki z niewydolnością krążenia lub niewydolnością nerek wymagają szczególnej kontroli.

Kobiety ze zdiagnozowaną wcześniej hipertrójglicydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub produktów złożonych w HTZ, z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia trójglicerydów w osoczu prowadzącego do zapalenia trzustki, stwierdzonego w tej grupie pacjentek.

Estrogeny egzogenne mogą wywoływać albo zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG) prowadzące do zwiększenia całkowitego stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego za pomocą takich parametrów jak jod związany z białkiem (PBI), stężenia T4 (oceniane metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (ocenianego metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie stężenia TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadzi do zwiększenia odpowiednio stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α 1-antytrypsyna i ceruloplazmina).

HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Dostępne są dane dotyczące prawdopodobnego ryzyka demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie ciągłej złożonej lub wyłącznie estrogenowej HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zwiększenie aktywności AIAT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek poddawanych leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) z zastosowaniem terapii skojarzonych, złożonych z określonych substancji czynnych (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru) u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, np.

złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, istotnie częściej niż u kobiet leczonych wyłącznie przeciwwirusowymi substancjami czynnymi występowało zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Ponadto, również w grupie pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Z kolei w przypadku stosowania innych estrogenów, takich jak estradiol i walerianian estradiolu częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz była podobna jak u pacjentek nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały inne produkty lecznicze zawierające estrogen łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność. Patrz punkt 4.5.

Substancje pomocnicze

Tabletki Trisequens zawierają laktozę jednowodną, dlatego produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Trisequens zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być zwiększony w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów wątrobowych, w szczególności enzymów cytochromu P-450, do których zalicza się produkty lecznicze przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i produkty lecznicze przeciwbakteryjne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir, telaprewir i nelfinawir, chociaż są znane jako silne inhibitory enzymów wątrobowych, podane jednocześnie z hormonami płciowymi wykazują właściwości indukujące. Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Zwiększenie metabolizmu estrogenów i progestagenów może prowadzić klinicznie do zmniejszenia ich działania i zmian w profilu krwawień.

Wpływ estrogenowej HTZ na inne produkty lecznicze

Wykazano, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny jednocześnie z lamotryginą prowadzi do znacznego zmniejszenia stężenia lamotryginy w osoczu na skutek indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszać kontrolę napadów padaczkowych. Chociaż nie badano potencjalnej interakcji pomiędzy podawaną hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, przewiduje się możliwość występowania takiej interakcji, która może prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów padaczkowych u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych w przypadku jednoczesnego podawania środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i terapii skojarzonych złożonych z określonych substancji czynnych stosowanych w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru; glekaprewir/pibrentaswir) istotnie częściej niż u pacjentek leczonych wyłącznie przeciwwirusowymi substancjami czynnymi występowało zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Z kolei w przypadku stosowania innych estrogenów, takich jak estradiol i walerianian estradiolu częstość występowania zwiększonego stężenia aminotransferaz była podobna jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednak z powodu ograniczonej liczby

kobiet, które stosowały inne produkty lecznicze zawierające estrogen łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność. Patrz punkt 4.4.

Produkty lecznicze hamujące aktywność enzymów wątrobowych, np. ketokonazol, mogą zwiększać stężenie substancji czynnych produktu leczniczego Trisequens we krwi.

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może powodować zwiększenie stężenia cyklosporyny, kreatyniny i aktywności transaminaz we krwi w związku ze zmniejszonym metabolizmem cyklosporyny w wątrobie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Trisequens nie jest wskazane w okresie ciąży.

Jeżeli w czasie stosowania produktu leczniczego Trisequens zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać.

Dane kliniczne dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży wykazują niekorzystny wpływ noretysteronu na płód. Podczas stosowania większych dawek niż stosowane w antykoncepcji i HTZ obserwowano maskulinizację płodów żeńskich.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych u kobiet w ciąży, które w sposób niezamierzony przyjmowały estrogeny i progestageny, wskazują na brak działania teratogennego i toksycznego na płód.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Trisequens nie jest wskazane w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ produktu leczniczego Trisequens na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie kliniczne

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z wykorzystaniem produktu leczniczego Trisequens najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były krwawienia z dróg rodnych i ból lub tkliwość piersi, zgłaszane przez około 10% do 20% pacjentek. Krwawienie z dróg rodnych zazwyczaj występowało podczas pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Ból piersi zazwyczaj ustępował po kilku miesiącach leczenia. W tabeli poniżej podano wszystkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w randomizowanych badaniach klinicznych, które występowały u pacjentek stosujących produkt leczniczy Trisequens lub podobne produkty lecznicze stosowane w HTZ z częstością większą niż w grupie placebo i które w ogólnej ocenie mogą być związane z leczeniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
--	-----------------------------------	--	--	---

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza narządów rodnych lub zapalenie pochwy; patrz także <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość; patrz także <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów; patrz także <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Zaburzenia psychiczne		depresja lub nasilenie depresji	nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, migrena lub nasilenie migreny		
Zaburzenia naczyniowe			zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	zatorowość płucna zakrzepowe zapalenie żył głębokich
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności ból i wzdęcia brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej	wzdęcia z oddawaniem wiatrów lub wzdęcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			łysienie, nadmierne owłosienie lub trądzik świąd lub pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		ból pleców kurcze mięśni kończyn dolnych		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból lub tkliwość piersi nieregularna miesiączka lub obfite krwawienia miesięczne	obrzęk lub powiększenie piersi powiększenie mięśniaków macicy (włókniaków) lub ponowne ich wystąpienie lub mięśniaki macicy (włókniaki)	hiperplazja endometrium bolesne miesiączkowanie, patrz także ból pleców <i>w Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości oraz w ból brzucha w Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki obwodowe	brak skuteczności produktu leczniczego	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała		

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Do wymienionych powyżej działań niepożądanych należy dodać opisane poniżej, które zgłaszane były spontanicznie i ich wystąpienie jest lub może być związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trisequens.

Częstość zgłaszanych spontanicznych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (< 1/10 000, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)). Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu może być niedoszacowane z powodu zbyt rzadkiego zgłaszania nieistotnych klinicznie i dobrze znanych działań niepożądanych. Przedstawiona częstość ich występowania powinna być interpretowana z uwzględnieniem tego faktu:

- nowotwory łagodne i złośliwe (włączając torbiele i polipy): rak endometrium;
- zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny);
- zaburzenia psychiczne: bezsenność, niepokój, zmniejszone libido, zwiększone libido;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, udar;
- zaburzenia oka: zaburzenia widzenia;
- zaburzenia serca: zawał mięśnia sercowego;
- zaburzenia naczyniowe: nasilenie nadciśnienia;
- zaburzenia żołądka i jelit: dyspepsja, wymioty;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: choroba pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, nasiloną kamica żółciowa, nawracająca kamica żółciowa;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, świąd sromu i pochwy;
- badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem innego leczenia estrogenowo-progestagenowego:

- choroby skóry i tkanki podskórnej: łysienie, ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa;
- prawdopodobnie demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko raka piersi

Zgłoszono 2-krotnie zwiększone ryzyko rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone estrogenowo-progestagenowe leczenie przez więcej niż 5 lat.

Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.

Poziom ryzyka zależy od długości stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
HTZ estrogenowa			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Amerykańskie badania WHI – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet
---------------------	---	------------------------------	------------------------------------

	w okresie 5 lat		stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, które nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi.

** W przypadku ograniczenia analizy do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, ryzyko nie zwiększyło się w czasie pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.

Ryzyko raka endometrium

Ryzyko raka endometrium wynosi 5 na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą, które nie stosują HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości stosowania wyłącznie estrogenów i dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych różni się i wynosi od 5 do 55 dodatkowych zdiagnozowanych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenowego, przez co najmniej 12 dni w cyklu zapobiega temu zwiększonemu ryzyku. W badaniu Million Women Study stosowanie przez 5 lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększa ryzyka raka endometrium (RR 1,0; 0,8-1,2).

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej.

Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ w okresie 5 lat stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)

Doustna wyłącznie estrogenowa HTZ*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Doustna złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Badanie u kobiet bez zachowanej macicy

Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Leczenie wyłącznie estrogenowe i złożone estrogenowo-progestagenowe jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego* w okresie 5 lat stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności i wymioty. Stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, preparaty sekwencyjne do stosowania ciągłego. Kod ATC: G03FB05.

Estradiol: substancja czynna - 17 β -estradiol - jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem. Uzupełnia niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi dolegliwości związane z okresem przekwitania.

Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej w okresie przekwitania lub po usunięciu jajników.

Noretysteronu octan: syntetyczny progestagen działający podobnie do progesteronu, naturalnego żeńskiego hormonu płciowego. Jako, że estrogeny wywierają proliferacyjny wpływ na endometrium, dlatego stosowanie samych estrogenów powoduje zwiększone ryzyko hiperplazji i raka endometrium. Zastosowanie dodatkowo progestagenów zmniejsza ryzyko hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Ustąpienie objawów menopauzalnych następuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

U 93% kobiet występowały regularne, trwające 3-4 dni krwawienia z odstawienia.

Niedobór estrogenów w okresie przekwitania wiąże się ze zwiększonym metabolizmem kości (obrotem kostnym) i w konsekwencji utratą masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości zależy od wielkości dawki. Zabezpieczenie przed rozwojem osteoporozy jest skuteczne tak długo, jak długo stosuje się leczenie. Po zakończeniu stosowania HTZ utrata masy kostnej wykazuje podobną dynamikę, jak u kobiet nieleczonych.

Dane pochodzące z badania WHI i z metaanalizy innych badań świadczą o tym, że stosowanie samych estrogenów w HTZ lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ u w miarę zdrowych kobiet, zmniejszyło ryzyko złamań w obrębie biodra, kręgow i innych złamań osteoporotycznych. HTZ może też zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością mineralną kości i (lub) z już obecną osteoporozą, ale doświadczenia kliniczne w tej dziedzinie są ograniczone.

Na podstawie pomiarów zawartości substancji mineralnych kości w przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że produkt leczniczy Trisequens jest skuteczny w zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie. Po 2 latach leczenia gęstość mineralna masy kostnej zwiększyła się w przypadku kręgosłupa o 5,14%, a w przypadku stawu biodrowego o 3,21%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17 β -estradiolu następuje jego szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego. Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych organach wewnętrznych, co powoduje maksymalne stężenie w osoczu wynoszące w przybliżeniu 44 pg/ml (zakres 30-53 pg/ml) w ciągu 6 godzin po przyjęciu 2 mg. Okres półtrwania 17 β -estradiolu wynosi około 18 godzin. Wiąże się on z SHBG (37%) i z albuminami (61%), a tylko około 1-2 % pozostaje w postaci niezwiązanej. Metabolizm 17 β -estradiolu przebiega głównie w wątrobie i jelitach, ale również w narządach docelowych prowadząc do powstania mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów zawierających estron, katecholoestrogeny, wiele siarczanów i glukuronianów estrogenu. Estrogeny są wydzielane z żółcią, hydrolizowane i ponownie absorbowane (krążenie jelitowo-wątrobowe) oraz wydalane głównie z moczem w postaci nieaktywnej.

Po podaniu doustnym noretysteronu octanu następuje jego szybkie wchłanianie i przemiana do noretysteronu (NET). Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych narządach wewnętrznych, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w przybliżeniu 9 ng/ml (zakres od 6 do 11 ng/ml) w czasie 1 godziny po przyjęciu 1 mg. Końcowy okres półtrwania NET

wynosi około 10 godzin. Wiąże się on z SHBG (36%) i z albuminami (61%). Najważniejszymi metabolitami są izomery 5 α -dwuwodoro-noretysteronu i tetrahydro-noretysteronu, które są wydalane głównie z moczem w postaci siarczanów lub glukuronianów.

Właściwości farmakokinetyczne u osób starszych nie były badane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność estradiolu i noretysteronu octanu jest dobrze poznana. Brak jest jakichkolwiek innych danych istotnych dla lekarza zlecającego HTZ poza tymi opisanymi w odpowiednich rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki niebieskiej, białej i czerwonej:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
talk
magnezu stearynian

Skład otoczki niebieskiej tabletki:

hypromeloza
talk
tytanu dwutlenek (E171)
indygotyna (E132)
makrogol 400

Skład otoczki białej tabletki:

hypromeloza
triacetyna
talk

Skład otoczki czerwonej tabletki:

hypromeloza
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Nie przechowywać w lodówce.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek (12 niebieskich, 10 białych i 6 czerwonych) w opakowaniu kalendarzykowym z polipropylenu umieszczonym w tekturowym pudełku.

Opakowanie kalendarzykowe zawierające 28 tabletek składa się z następujących trzech części:

- podstawy z kolorowego nieprzezroczystego polipropylenu,
- owalnej przykrywki z przezroczystego polistyrenu,
- centralnej tarczy z kolorowego nieprzezroczystego polistyrenu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3299

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 kwietnia 1994 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 22 lipca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO