

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трисеквенс филмирани таблетки
Trisequens film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2001005
Разрешение №	BG/M7M6-58803
Общ. №	19-04-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа:

Синя таблетка: естрадиол (*Estradiol*) 2 mg (като естрадиолов хемихидрат (*estradiol hemihydrate*)).

Бяла таблетка: естрадиол (*Estradiol*) 2 mg (като естрадиолов хемихидрат (*estradiol hemihydrate*)) и норетистеронов ацетат (*norethisterone acetate*) 1 mg.

Червена таблетка: естрадиол (*Estradiol*) 1 mg (като естрадиолов хемихидрат (*estradiol hemihydrate*)).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка червена филмирана таблетка съдържа 37,3 mg лактоза монохидрат.

Всяка бяла филмирана таблетка съдържа 36,3 mg лактоза монохидрат.

Всяка синя филмирана таблетка съдържа 36,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Сини филмирани двойно-изпъкнали таблетки, гравирани с NOVO 280. Диаметър 6 mm.

Бели филмирани двойно-изпъкнали таблетки, гравирани с NOVO 281. Диаметър 6 mm.

Червени филмирани двойно-изпъкнали таблетки, гравирани с NOVO 282. Диаметър 6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) при симптомите на естрогенен дефицит при постменопаузални жени най-малко 6 месеца след последната им менструация.

Профилактика на остеопороза при постменопаузални жени с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или имат противопоказание за лечение с други лекарствени продукти, предназначени за профилактика на остеопороза (вж. точка 4.4).

Опитът при лечение на жени над 65 годишна възраст е ограничен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Трисеквенс е продължителен секвенциален продукт за ХЗТ. Естрогенът се прилага непрекъснато. Прогестагенът се прибавя секвенциално за 10 дни на всеки 28-дневен цикъл.



Една таблетка трябва да се приема перорално, веднъж дневно без прекъсване, за предпочитане по едно и също време, като се започва с естрогенна терапия (синя филмирана таблетка) за 12 дни, последвани от 10 дни естроген/прогестаген терапия (бяла филмирана таблетка) и 6 дни естрогенна терапия (червена филмирана таблетка). По време на приема на червените таблетки обикновено се индуцира редовно излющване на ендометриума.

След приема на последната червена таблетка, терапията продължава на следващия ден с първата синя таблетка от нова опаковка.

При жени, които не приемат ХЗТ или жени, преминаващи от продукт за продължителна комбинирана ХЗТ, лечението с Трисеквенс може да започне във всеки удобен ден. При жени, преминаващи от друг секвенциален режим на ХЗТ, лечението трябва да започне на деня след завършване на предишния режим на лечение.

За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратък период от време (вж. точка 4.4).

Ако пациентката е забравила да вземе таблетка, тя трябва да бъде приета колкото се може по-скоро в рамките на следващите 12 часа. Ако са минали повече от 12 часа, таблетката трябва да се изхвърли. Пропускането на доза може да повиши вероятността от поява на пробивно кръвотечение и зацапване.

4.3. Противопоказания

- Доказан, прекаран или суспектен рак на гърдата
- Доказани, прекарани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кръвотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран или настоящ венозен тромбоемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Активна или предишна артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- Анамнестични данни за тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин (вж. точка 4.4))
- Остро чернодробно заболяване или прекарано чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали
- Анамнестични данни за свръхчувствителност към активното вещество или помощните вещества
- Порфирия.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само при симптоми, които негативно повлияват качеството на живот. Във всички случаи, трябва да се прави внимателна преценка за рисковете и ползите, поне веднъж годишно и ХЗТ да бъде продължена само, ако ползата надвишава риска.

Доказателствата, относно рисковете, свързани с ХЗТ при лечение на ранна менопауза са ограничени. Поради ниското ниво на абсолютен риск при по-млади жени, обаче, както и балансът полза-риск при тези жени може да бъде по-благоприятен, отколкото при по-възрастни жени.

Медицински преглед/проследяване

Преди началото или при възобновяване на ХЗТ е необходимо да се снее пълна лична и фамилна анамнеза. С нея трябва да се съобрази физикалното изследване (вкл. на таза и гърдите), а също така и с



противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да се посъветват за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на лекуващия лекар или медицинска сестра (вж. "Рак на гърдата" по-долу). Трябва да се направят изследвания, включително подходящи методи за образна диагностика, напр. мамография, съобразени с клиничните нужди на пациентката и според възприетата понастоящем скринингова практика.

Състояния, при които е необходимо проследяване

Пациентката трябва да се проследи внимателно, ако изброените по-долу състояния съществуват в момента, възникнали са в миналото или са се влошили по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Трисеквенс, а именно:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- Захарен диабет с или без засягане на кръвоносните съдове
- Холелитиаза
- Мигрена или (силно) главоболие
- Системен лупус еритематозус
- Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза.

Причини за незабавно спиране на терапията

Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание или в някой от следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Ново появил се мигреноподобно главоболие
- Бременност.

Хиперплазия и карцином на ендометриума

При жени с интактна матка рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на карцином се увеличава при самостоятелен прием на естрогени за продължително време. Докладваното увеличение на риска от рак на ендометриума сред пациенти, използващи самостоятелно естрогеново лечение варира от 2 до 12 пъти в сравнение с неизползващите, в зависимост от продължителността на лечението и естрогеновата доза (вж. точка 4.8). След прекратяване на лечението, рискът може да остане повишен за повече от 10 години.

Цикличното добавяне на прогестаген най-малко за 10 дни на месец/28-дневен цикъл или продължителна комбинирана естроген-прогестаген терапия при нехистеректомирани жени предотвратява прекомерния риск, свързан със самостоятелната естрогенова ХЗТ.

През първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кръвотечение или започване. Ако те продължават след първите месеци от лечението, появят се след известно време по време на лечението или продължат след спирането на лечението, трябва да се търси причината, което може да включва биопсия на ендометриума, за да се изключи малигнен ендометриален процес.



Рак на гърдата

Като цяло данните показват повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген или ХЗТ, съдържаща само естроген, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

Рандомизираното плацебо-контролирано изпитване Women's Health Initiative Study (WHI) и метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания си съответстват по отношение на откриването на увеличен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява след около 3 (1-4) години (вж. точка 4.8).

Резултатите от обширен метаанализ показват, че след спиране на лечението повишеният риск ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане до изходното ниво, зависи от продължителността на предходно използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е приемана в продължение на повече от 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

ХЗТ, особено комбинираната естроген-прогестаген, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рак на гърдата.

Рак на яйчника

Ракът на яйчника е много по-рядък от рака на гърдата.

Епидемиологичните данни от голям мета-анализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява с течение на времето след спиране на приема. Някои други проучвания, включително изпитването WHI, предполагат, че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-малък риск (вж. точка 4.8).

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с 1,3 до 3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. на тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно (вж. точка 4.8).

Пациенти с известни тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ и ХЗТ може да увеличи този риск. Затова ХЗТ е противопоказана при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, старческа възраст, голяма хирургична операция, продължителна имобилизация, затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m²), бременност/следродилен период, системен лупус еритематозус (СЛЕ) и рак. Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

Както при всички пациенти в постоперативен стадий, трябва да се предприемат профилактични мерки за предотвратяване на ВТЕ след хирургичната намеса. В случаи на продължителна имобилизация след хирургична интервенция, се препоръчва временно преустановяване на лечението, 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не може да се възобнови, докато жената не е напълно раздвижена.

При жени без анамнеза за ВТЕ, но с наличие на роднина по първа линия с анамнеза за ВТЕ в млада възраст, може да се направи скрининг, след внимателно обмисляне на неговите ограничения (чрез скрининг се откриват само част от тромбофилните нарушения).

При откриване на тромбофилно нарушение, което се отличава с ВТЕ при членове на семейството или ако нарушението е „тежко“ (напр. дефицит на анти тромбин, протеин S, протеин C или комбинирано нарушение), ХЗТ е противопоказана.



При жени, които вече са на продължително антикоагулантно лечение, се изисква внимателно проучване на съотношението полза-риск от употребата на ХЗТ.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар, ако усетят наличието на потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Коронарна болест на сърцето (КБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за предпазване от миокарден инфаркт при жени с или без съществуваща КБС, които са лекувани с комбинирана естроген-прогестаген или само естрогенова ХЗТ. Относителният риск от КБС при употреба на комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ е слабо увеличен. Тъй като общият риск от КБС силно зависи от възрастта, броят на допълнителните случаи на КБС поради употреба на естроген-прогестаген е много нисък при здрави жени близо до менопаузата, но ще нараства с възрастта.

Ишемичен инсулт

Комбинираното естроген-прогестаген или само естрогеново лечение се свързва с до 1,5 пъти по-висок риск от ишемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето от настъпване на менопауза. Обаче, тъй като общият риск от инсулт силно зависи от възрастта, цялостният риск от инсулт при жени на ХЗТ ще нараства с възрастта (вж. точка 4.8).

Други състояния

Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като естрогените могат да предизвикат задържане на течности.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителното лечение с естроген или хормонална заместителна терапия, тъй като при лечение с естроген в това състояние са наблюдавани редки случаи на изразено увеличение на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.

Екзогенните естрогени могат да причинят или влошат симптомите на наследствен и придобит ангиоедем.

Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращите общи тиреоидни хормони, измерено чрез протеин-свързания йод (РВІ), нивата на Т4 (чрез колонна или чрез радиоимунологична методика) или Т3 нивата (чрез радиоимунологичен метод). Поглъщането на Т3 от смола е намалено в резултат на увеличаване на тироксинсвързващ глобулин (ТВГ). Концентрациите на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (СВГ), глобулин свързващ половите хормони (SHBG), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени протеини могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-І-антитрипсин и церулоплазмин).

Употребата на ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има някои доказателства за повишен риск от възможна деменция при жени, които започват да приемат продължителна комбинирана или само естрогенова ХЗТ след 65 годишна възраст.

Повишаване на нивата на АЛАТ

При клинични проучвания при пациенти, лекувани от инфекции с вируса на хепатит С (HCV) с определени комбинации активни вещества (омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без



дасабувир), увеличение на АЛАТ възниква значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) в сравнение с жени, лекувани само с противовирусните активни вещества (включително случаи на увеличение до пет пъти над горната граница на нормата).

Освен това, при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, също е наблюдавано увеличение на АЛАТ при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като КХК. Обратно на това, при употреба на други естрогени (особено естрадиол и естрадиол валерат) честотата на увеличение на трансаминазите не е по-висока в сравнение с пациенти, които не получават терапия с естрогени. Все пак, поради ограничения брой жени, приемали други лекарствени продукти, съдържащи естроген от този вид, заедно с една от изброените комбинации активни вещества, по принцип се препоръчва да се подхожда с внимание. Вижте точка 4.5.

Помощни вещества

Таблетките Трисеквенс съдържат лактоза монохидрат. Пациентки с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Трисеквенс съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обмяната на естрогените и прогестагените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарство-метаболизиращи ензими, особено цитохром P450 ензими, като антиконвулсанти (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни агенти (например рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

Обратно, ритонавир, теллапревир и нелфинавир, въпреки че са известни като силни инхибитори, проявяват индуциращи свойства, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони. Билкови препарати съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

Клинично, увеличеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намален ефект и промяна в профила на маточното кръвотечение.

Фармакодинамични взаимодействия

В клиничните проучвания, при едновременно приложение на контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол, с определени комбинации активни вещества, използвани за лечение на инфекции с HCV (омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир; глекапревир/пибрентасвир), значително по-често възниква увеличение на АЛАТ в сравнение с пациенти, лекувани само с противовирусните активни вещества (включително случаи на увеличение до пет пъти над горната граница на нормата). Обратно на това, при употреба на други естрогени (особено естрадиол и естрадиол валерат) честотата на увеличение на трансаминазите не е по-висока в сравнение с пациенти, които не получават терапия с естрогени. Все пак, поради ограничения брой жени, приемали други лекарствени продукти, съдържащи естроген от този вид, заедно с една от изброените комбинации активни вещества, по принцип се препоръчва да се подхожда с внимание.

Лекарствени средства, които потискат активността на чернодробните лекарство-метаболизиращи микрозомални ензими, напр. кетоконазол, могат да повишат нивата на активните съставки на Трисеквенс в кръвната циркулация.

Съвместното прилагане на циклоспорин може да причини повишени кръвни нива на циклоспорин, креатинин и трансаминази поради намален метаболизъм на циклоспорина в черния дроб.



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Трисеквенс не е показан за употреба по време на бременност.

В случай на бременност по време на приема на Трисеквенс, лечението трябва веднага да се преустанови.

Клинично, данните от ограничен брой експонирани бременности показват неблагоприятните ефекти на норетистерона върху плода. При дози, по-високи от обичайно използваните при орална контрацепция и ХЗТ е наблюдавана маскулинизация на женските фетуси.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непреднамерено излагане на плода на въздействието на комбинации от естрогени и прогестагени, не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Трисеквенс не е показан за употреба по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трисеквенс няма известни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клиничен опит

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания с Трисеквенс са вагинално кръвотечение и болка/напрежение в гърдите, срещащи се при приблизително 10% до 20% от пациентките. Вагиналното кръвотечение обикновено се явява в първите месеци на терапията. Болките в гърдите обикновено изчезват след няколко месеца лечение. Всички нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани в рандомизираните клинични проучвания, по-чести при пациенти лекувани с Трисеквенс или подобни ХЗТ продукти в сравнение с плацебо и като цяло са преценени за възможно свързани с лечението, са показани в таблицата по-долу:

MedDRA-база данни на системно-органи класове	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000
Инфекции и инфестации		Генитална кандидоза или вагинит, вж. също <i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, вж. също <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Нарушения на метаболизма и храненето		Задръжка на течности, вж. също <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		



Психиатрични нарушения		Депресия или влошаване на депресията	Нервност	
Нарушения на нервната система		Главоболие, мигрена или влошаване на мигрената		
Съдови нарушения			Повърхностен тромбофлебит	Белодробен емболизъм Тромбофлебит на дълбоките вени
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, Абдоминална болка, разпъване на корема или абдоминален дискомфорт	Флатуленция или подуване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алоpecia, хирзуитизъм или акне Сърбеж или Уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болки в гърба Крампи на краката		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка или напрежение в гърдите Нерегулярна менструация или менорагия	Оток или увеличение на гърдите Поява, рецидив или влошаване на фибромите на матката	Ендометриална хиперплазия Дисменорея вж. също болки в гърба в Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и коремни болки в Стомашно-чревни нарушения	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток	Неефективна терапия	
Изследвания		Увеличение на теглото		

Пост-маркетингов опит

В допълнение към споменатите вече нежелани лекарствени реакции, посочените по-долу са спонтанно докладвани и като цяло се счита, че може да са свързани с лечението с Трисеквенс. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (<1/10 000, неизвестна (не може да се изчисли от наличните данни)). Пост-маркетинговият опит се характеризира с нецялостно докладване, особено по отношение на тривиалните и добре познати нежелани лекарствени реакции. Представените честоти трябва да се интерпретират в тази светлина:

- Доброкачествени и злокачествени неоплазми (вкл. кисти и полипи): рак на ендометриума
- Нарушения на имунната система: реакции на генерализирана свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция/шок)
- Психиатрични нарушения: безсъние, тревожност, намалено либидо, повишено либидо
- Нарушения на нервната система: замайване, инсулт
- Нарушения на очите: зрителни нарушения
- Сърдечни нарушения: инфаркт на миокарда
- Съдови нарушения: влошаване на хипертонията



- Стомашно-чревни нарушения: диспепсия, повръщане
- Хепато-билиарни нарушения: болест на жлъчния мехур, холелитиаза, влошаване на холелитиазата, рецидив на холелитиазата
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: себорея, обрив, ангионевротичен оток
- Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: ендометриална хиперплазия, вулвовагинален сърбеж
- Изследвания: намаление на теглото, повишено кръвно налягане.

Други нежелани лекарствени реакции са съобщени във връзка с естроген/прогестаген лечение:

- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: косопад, хлоазма, мултиформена еритема, еритема нодозум, васкуларна пурпура
- Вероятна деменция над 65 годишна възраст (вж. точка 4.4).

Риск от рак на гърдата

При жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген терапия повече от 5 години, се съобщава за до 2 пъти увеличен риск от развитие на рак на гърдата.

Повишеният риск при жени, употребяващи самостоятелна естрогенова терапия е значително по-нисък от наблюдавания при тези, употребяващи комбинации от естроген-прогестаген.

Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).

Оценки на абсолютния риск въз основа на резултатите от най-голямото рандомизирано плацебо-контролирано проучване (WHI-study) и най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания (MWS) са представени по-долу:

Най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания

Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 5 години употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 5 години (50-54 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ след 5 години
ХЗТ само с естроген			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинирана терапия с естроген-прогестаген			
50	13,3	1,6	8,0
* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m ²). Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се променя пропорционално.			

Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 10-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)



Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 10 години (50-59 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 10 години
ХЗТ само с естроген			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинирана терапия с естроген-прогестаген			
50	26,6	1,8	20,8
* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m ²). Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.			

Проучване US WHI Studies – Допълнителен риск от рак на гърдата след 5 години употреба

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ за 5 години (95% CI)
CEE само естроген			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA естроген-прогестаген**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
* Проучване WHI при жени без матка, без увеличение на риска от рак на гърдата. ** При ограничаване на анализа до жени, които не са използвали ХЗТ преди проучването, не е имало увеличен риск, видим през първите 5 години лечение. След 5 години рискът е по-висок, отколкото при жени, които не са използвали ХЗТ.			

Риск от ендометриален рак

Рискът от ендометриален рак е около 5 на всеки 1 000 жени с матка, не употребяващи ХЗТ. При жени с матка употребата на самостоятелна естрогенова ХЗТ не се препоръчва, защото увеличава риска от ендометриален рак (вж. точка 4.4).

В зависимост от продължителността на употреба на самостоятелна естрогенова ХЗТ и дозата естроген, повишението на риска от ендометриален рак в епидемиологични проучвания варира между 5 и 55 допълнителни случая, диагностицирани на всеки 1 000 жени на възраст между 50 и 65 години.

Добавянето на прогестаген към самостоятелната естрогенова терапия за най-малко 12 дни на цикъл може да предотврати този повишен риск. В проучването Million Women Study, при употреба на комбинирана (секвенциална или продължителна) ХЗТ за 5 години, няма повишаване на риска от ендометриален рак (ОР от 1,0 (0,8-1,2)).

Риск от рак на яйчника

Прилагането на ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ е свързано с леко повишен риск да бъде диагностициран рак на яйчника (вж. точка 4.4).

Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания, показва повишен риск от рак на яйчника при жени, които приемат ХЗТ към момента, в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ (ОР 1,43; 95% ДИ 1,31 – 1,56). При жени на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ в продължение



на 5 години, това води до 1 допълнителен случай на 2 000 лекувани. При жени на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, би имало около 2 на 2 000 жени, диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години.

Риск от венозен тромбоемболизъм

ХЗТ се свързва с 1,3 до 3 пъти повишен относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова нарушение е по-вероятна през първата година на употреба на ХЗТ (вж. точка 4.4). Резултатите от проучванията WHI са представени по-долу:

Проучване WHI – Допълнителен риск от ВТЕ след 5 години употреба

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ за 5 години (95% CI)
Само перорален естроген*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Перорална комбинация естроген-прогестаген			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Проучване при жени без матка			

Риск от коронарна болест на сърцето

Рискът от коронарна болест на сърцето е слабо повишен при пациентки, употребяващи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ над 60 годишна възраст (вж. точка 4.4).

Риск от исхемичен инсулт

Употребата на самостоятелна естрогенова и комбинирана естроген-прогестаген терапия се свързва с до 1,5 пъти повишен относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се повишава при употреба на ХЗТ.

Този относителен риск не зависи от възрастта или продължителността на употреба, но общият риск е силно зависим от възрастта. Цялостният риск от инсулт при жени на ХЗТ ще се повишава с възрастта (вж. точка 4.4).

Комбинирано проучване WHI – Допълнителен риск от исхемичен инсулт* след 5 години употреба

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ за 5 години (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Не е правено диференциране между исхемичен и хеморагичен инсулт

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Предозирането може да се прояви с гадене и повръщане. Лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: прогестагени и естрогени, секвенциални препарати, АТС код G03FB05.

Естрадиол: Активното вещество, синтетичен 17 β -естрадиол, е химично и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубената способност за естрогенна продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми.

Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.

Норетистеронов ацетат: Синтетичен прогестаген с действие подобно на прогестерона, естествен женски полов хормон. Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелната употреба на естрогени увеличава риска от ендометриална хиперплазия и рак. Прибавянето на прогестаген намалява, естроген-индуцирания риск от хиперплазия на ендометриума при нехистеректомирани жени.

Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите няколко седмици от лечението.

Редовно отпадно кръвотечение със средна продължителност 3-4 дни се явява при 93% от жените.

Естрогеновият дефицит през менопаузата е свързан с увеличено разграждане на костите и редуциране на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протекцията е ефективна, докато продължава лечението. След прекратяване на ХЗТ, костната маса се губи в степен подобна на тази на нелекуваните жени.

Доказателствата от проучването WHI и мета-анализите на проучванията показват, че настоящата употреба на самостоятелна естроген ХЗТ или в комбинация с прогестаген - давани на предимно здрави жени - намалява риска от остеопоротични фрактури на таза, прешлените и други. ХЗТ също така може да предотврати фрактури при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

Проучвания, базиращи се върху измерване на костната минерална плътност показват, че Трисеквенс е ефективен за предотвратяване на остеопорозата при жени в менопауза. След 2 години лечение костната минерална плътност на гръбначния стълб се е увеличила с 5,14% и на бедрото с 3,21%.

5.2. Фармакокинетични свойства

При перорално приложение микронизирият 17 β -естрадиол се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт. Той претърпява екстензивен "first-pass" метаболизъм в черния дроб и други коремни органи, достига максимална плазмена концентрация от приблизително 44 pg/ml (като варира между 30 и 53 pg/ml) за 6 часа, след прием на 2 mg. Времето на полуживот на 17 β -естрадиола е приблизително 18 часа. 37% от него циркулира свързан с SHBG (протеините, свързващи половите хормони), 61% с албуминовата фракция и само приблизително 1-2% циркулира в свободно състояние.



Метаболизирането на 17 β -естрадиола се извършва главно в черния дроб и червата, а също и в таргетните органи, и води до образуване на по-слабо активни или неактивни метаболити, включително естрон, катехолестрогени и някои естроген сулфати и глюкурониди. Естрогените се екскретират в жлъчката, хидролизират се и претърпяват обратна абсорбция от червата (ентерохепатален кръговрат) и в основна степен с урината като биологично неактивни метаболити.

При перорално приложение норетистероновият ацетат се абсорбира бързо и се трансформира до норетистерон (НЕТ). Той претърпява "first-pass" метаболизъм в черния дроб и други коремни органи и достига максимална плазмена концентрация от приблизително 9 ng/ml (между 6 и 11 ng/ml) в рамките на 1 час след прием на 1 mg. Времето на полуживот на НЕТ в крайния стадий е приблизително 10 часа. Норетистеронът се свързва с SHBG (36%) и с албумина (61%). Метаболитите с най-голямо значение са изомерите на 5 α -дихидро-норетистерона и тетраhydro-норетистерона, които се екскретират предимно с урината като сулфати и глюкуронидни конюгати.

Фармакокинетичните свойства на естрадиол не са повлияни от норетистерон ацетат.

Фармакокинетичните свойства при хора в старческа възраст не са проучени.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Профилите на токсичност на естрадиол и норетистеронов ацетат са добре познати. Няма предклинични данни от значение за лекаря, които могат да се добавят към вече включените в другите точки на КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевината на синята, бялата и червената таблетка съдържа:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Магнезиев стеарат

Обвивка:

Сини таблетки: Хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171), индиго кармин (E132) и макрогол 400.
Бели таблетки: Хипромелоза, триацетин и талк.
Червени таблетки: Хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171), железен оксид червен (E172) и пропиленгликол.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да не се съхранява в хладилник. Съхранявайте календарната опаковка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.



6.5. Вид и съдържание на опаковката

1 x 28 таблетки в календарна дискова опаковка.

Календарната дискова опаковка съдържа 28 таблетки и се състои от следните 3 части:

- Основа от цветен непрозрачен полипропилен.
- Кръгло капаче от прозрачен полистирен.
- Централна диаграма за набиране от цветен непрозрачен полистирен.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Дания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Номер на РУ: П-14370/10.08.2011
Регистрационен номер: 20010005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 януари 2001 г.
Дата на последно подновяване: 10 август 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

04/2022

