

Trisequens®
Трисеквенс

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. Търговско име на лекарствения продукт

Trisequens® филмирани таблетки

2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа:

Синя таблетка: Estradiol 2 mg (като estradiol hemihydrate)

Бяла таблетка: Estradiol 2 mg (като estradiol hemihydrate) и Norethisterone acetate 1 mg

Червена таблетка: Estradiol 1 mg (като estradiol hemihydrate)

За съдържанието на помощните вещества вижте раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Сини филмирани двойно-изпъкнали таблетки, означени с "NOVO 280" и диаметър 6 mm.

Бели филмирани двойно-изпъкнали таблетки, означени с "NOVO 281" и диаметър 6 mm.

Червени филмирани двойно-изпъкнали таблетки, означени с "NOVO 282" и диаметър 6 mm.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) при симптомите на естрогенен дефицит.

Профилактика на остеопороза при постменопаузални жени с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарствени продукти, предназначени за профилактика на остеопороза.

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

4.2. Дозировка и начин на употреба

Trisequens е лекарствен продукт за продължителна секвенциална хормонална заместителна терапия. Естрогенът се прилага непрекъснато. Прогестагенът се прибавя секвенциално за 10 дни на всеки 28-дневен цикъл.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-3084/19.05.06

694/11.04.06



Trisequens се приема през устата по една таблетка 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/ прогестагенна терапия (бяла филмирана таблетка) и 6 дни естрогенна терапия (червена филмирана таблетка). По време на приема на червените таблетки се индуцира редовно излющване на ендометриума.

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

Жени с аменорея, които не приемат хормонална заместителна терапия, жени с нередовна менструация или такива, които преминават от продукт за продължителна комбинирана хормонално заместителна терапия на Trisequens, могат да започнат лечението по всяко удобно за тях време. При жени, които преминават от друг секвенциален хормонален режим на лечение или при жени, все още имащи менструация, лечението трябва да започне на 5-ия ден от цикъла.

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

Ако след три месеца повлияването на симптомите е незадоволително, може да се назначи по-високо дозиран комбиниран препарат.

Ако пациентката е забравила да вземе една таблетка, пропуснатата таблетка се изхвърля. 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 или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кръвотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Активна или прекарана наскоро тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- 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 специални 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.

Медицински преглед/ проследяване

Преди началото или при възобновяване на ХЗТ е необходимо да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. С нея трябва да се съобрази физикалното изследване (вкл. на таз и млечни жлези), 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. Трябва да се направят изследвания, включително 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 засилили по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има пред вид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Trisequens, а именно:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Анамнестични данни или рискови фактори за тромбоемболични нарушения (виж по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за карцином на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- Захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- Холелитиаза
- Мигрена или (силно) главоболие
- Системен лупус еритематодес
- Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (виж 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
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие
- Бременност

Хиперплазия на ендометриума

При самостоятелен прием на естрогени за продължително време рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на карцином се увеличава (виж раздел 4.8.). Добавянето на прогестаген най-малко за 10 дни от всеки цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.

През първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кръвотечение или зацапване. Ако те се появят след известно време или продължат след спирането на терапията, трябва да се търси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума с оглед изключване на малигнен ендометриален процес.

Рак на гърдата

Рандомизираното плацебо – контролирано проучване Women's Health Initiative Study (WHI) и епидемиологични изследвания, вкл. Million Women Study (MWS) показват увеличен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи естрогени, комбинация естроген/прогестаген или tibolone за ХЗТ няколко години (Виж раздел 4.8).

За всички ХЗТ, ексцесивният риск става видим в рамките на няколко години употреба и се повишава с продължителността на приема на ХЗТ, но се връща до изходните стойности за няколко (за най-много 5) години след спиране на лечението.

В проучването MWS, относителният риск за карцином на гърдата с конюгирани конски естрогени (CEE) или estradiol (E2) е по-голям, когато се добави прогестаген, независимо секвенциално или непрекъснато, и независимо от типа на прогестагена. Няма доказателства за разлика в риска между различните начини на приложение.



В проучването WHI, продължителната комбинирана терапия, с конюгирани конски естрогени и медроксипрогестерон ацетат (CEE +MPA), се свързва с карциноми на гърдата, които са малко по-големи по размери и по-често имат метастази в регионалните лимфни възли в сравнение с плацебо.

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

Венозен тромбемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (VTE), т.е. на тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични изследвания откриват 2-3 пъти по-висок риск за жени, които приемат ХЗТ, в сравнение с такива, които не употребяват. За неполучаващите ХЗТ е установено, че броят на случаите с VTE, които биха се появили за период от 5 години, е около 3 на 1000 за жените на възраст 50 - 59 години и 8 на 1000 за жените между 60 и 69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които 5 години са били на ХЗТ, допълнителните случаи с VTE за 5 години ще бъдат между 2 и 6 (най-близка оценка = 4) на 1000 за жените на възраст 50 – 59 години и между 5 и 15 (най-близка оценка = 9) на 1000 за жените на възраст 60 – 69 години. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Общопризнатите рискови фактори за VTE включват лична или фамилна анамнеза, висока степен на затлъстяване (индекс на телесната маса (BMI) > 30 kg/m²) и системен лупус еритематодес. Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за VTE.

Пациенти с анамнеза за VTE или тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на VTE. ХЗТ може да допринесе за увеличение на този риск. За да се изключи предиспозиция към тромбофилия, трябва да бъдат проучени лична и пълна фамилна анамнеза за тромбемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти. Докато не се извърши пълно изследване на тромбофилните фактори или не се започне антикоагулантна терапия, приложението на ХЗТ трябва да се смята за противопоказано. Жените които вече са на антикоагулантна терапия изискват внимателна преоценка с оглед ползата и риска от ХЗТ.

Рискът от VTE може временно да се увеличи при дълготрайна имобилизация, голяма травма или голяма хирургична операция. При всички пациентки в постоперативен стадий трябва да се отдава голямо значение на мерките за профилактика на VTE след хирургичната намеса. При случаи на продължителна имобилизация след хирургична интервенция, особено при коремни или ортопедични операции на долните



крайници, трябва да се има предвид временно преустановяване на лечението, по възможност четири до шест седмици по-рано. Лечението не може да се възобнови, докато жената не е напълно раздвигена.

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 тромбемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за благоприятен ефект на продължителната комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА (медроксипрогестерон) върху сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година от употребата и липса на полза като цяло. За другите продукти за ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ползата за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано проучване (WHI) установява като вторичен резултат, повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с продължителна комбинирана терапия с конюгирани естрогени и (МРА). За жени, неизползващи ХЗТ е изчислено, че броят на случаите, които биха получили инсулт за 5 годишен период е около 3 на 1000 жени на възраст 50 – 59 години и 11 на 1000 жени на възраст 60 – 69 години. Изчислено е, че при жени приемащи 5 години конюгирани естрогени и МРА, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (най-близка оценка = 1) на 1000 за възраст 50- 59 години и между 1 и 9 (най-близка оценка = 4) на 1000 за възраст 60 – 69 години. Не е известно дали този повишен риск се отнася и за други ХЗТ продукти.

Овариален карцином

В някои епидемиологични проучвания продължителната (поне 5 – 10 години) ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген при хистеректомирани жени се свързва с увеличен риск от развитие на овариален карцином. Не е сигурно дали продължителният прием на комбинирана ХЗТ носи различен риск от този на продуктите, съдържащи само естрогени.

Други състояния



Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като естрогените могат да предизвикат задръжка на течности. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност, трябва също да бъдат следени по-често, защото при тях може да се очаква повишаване на нивата на активните циркулиращи съставки на Trisequens.

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

Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (ТСГ), което води до повишаване на циркулиращите общи тиреоидни хормони, измерен чрез протеин-свързан йод (ПСЙ), 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 (ТСГ). Нивата на свободните Т₄ и Т₃ не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (КСГ), глобулин свързващ половите хормони (ГСПХ), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат продължително комбинирани СЕЕ и МРА. Не е известно дали това се отнася за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Обмяната на естрогените и прогестагените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарства-метаболизиращи ензими, особено цитохром Р450 ензими като антиконвулсанти (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни агенти (например рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

Обратно, ритонавир и нелфинавир, известни също като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, 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.

Лекарствени средства, които подтискат активността на чернодробните лекарство-метаболизиращи микрозомални ензими, напр. кетоназол, могат да повишат нивата на активните съставки на Trisequens в кръвната циркулация.

4.6. Бременност и кърмене

Trisequens е противопоказан при бременност.

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

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

Trisequens е противопоказан по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни такива ефекти

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клинични наблюдения:

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



Система/ клас	орган/ и	Много чести >1/10	Чести >1/100; <1/10	Нечести >1/1000; <1/100	Редки >1/10000; <1/1000
Инфекции инфекстации	и		Генитална кандидоза или вагинит, виж също “Нарушения на репродуктивните органи и млечните жлези”		
Нарушения в имунната система	в			Свръхчувствителност, виж също “Нарушения на кожата и подкожната тъкан”	
Нарушения обмяната храненето	в и		Задръжка на течности, виж също “Общи нарушения и такива според мястото на приложение”		
Психиатрични нарушения			Депресия или влошаване на депресията	Нервност	
Нарушения на нервната система	на		Главоболие, мигрена или влошаване на мигрената		
Съдови нарушения				Повърхностен тромбофлебит	Белодробен емболизъм Тромбофлебит на дълбоките вени
Гастроинтестинални нарушения			Гадене, Абдоминална болка, разпъване на	Флатуленция или подуване	



		корема или абдоминален дискомфорт		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алоpecia, хирзуитизъм или акне; Сърбеж или уртикария	
Скелетно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения		Болки в гърба Крампи на долните крайници		
Нарушения на репродуктивните органи и млечните жлези	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 Виж също болки в гърба и коремни болки	
Общи нарушения и такива според мястото на приложение		Периферен оток	Неефективна медикация	
Изследвания		Увеличение на телното		

Рак на гърдата

Според данни от голям брой епидемиологичните проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване, The Women's Health Initiative (WHI), общият риск от рак на гърдата, нараства с увеличаване на продължителността на използване на ХЗТ при приемащи или приемали доскоро лекарството пациентки.

За самостоятелна естрогенова ХЗТ преценката на относителния риск (RR) при преанализирането на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които > 80% употребата на ХЗТ е за самостоятелна ХЗТ) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни при 1.35 (95% CI: 1.21 - 1.49) и 1.30 (95% CI: 1.21 - 1.40) съответно.



Няколко епидемиологични проучвания докладват, общо повишен риск от рак на гърдата за естроген-прогестин комбинирана ХЗТ в сравнение със самостоятелната естрогенова терапия.

MWS докладва, че в сравнение с никога неупотребявалите, употребата на различни видове естроген-прогестин комбинирана ХЗТ се свързва с висок риск от карцином на гърдата (RR=2.0, 95% CI: 1.88 - 2.12) в сравнение със самостоятелната употреба на естрогени (RR=1.30; 95% CI: 1.21 - 1.40) или употребата на tibolone (RR=1.45; 95% CI 1.25-1.68).

Проучването WHI докладва оценка на риска от 1.24 (95% CI: 1.01 - 1.54) след 5.6 години употреба на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) при всички приемачи в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск, изчислен от епидемиологичното MWS и WHI проучване, е представен по-долу:

MWS оценява от известното средно разпространение на рак на гърдата в развитите страни следното:

- За жени не употребяващи ХЗТ, приблизително 32 на всеки 1000 се очаква да имат карцином на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- За 1000 жени употребявали наскоро или понастоящем ХЗТ числото на допълнителните случаи по-време на съответния период ще бъде:
 - За тези на самостоятелна естроген заместваща терапия:
 - Между 0 и 3 (най-близка оценка 1.5) за 5 годишна употреба.
 - Между 3 и 7 (най-близка оценка 5) за 10 годишна употреба.
 - За тези на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ:
 - Между 5 и 7 (най-близка оценка 6) за 5 годишна употреба.
 - Между 18 и 20 (най-близка оценка 19) за 10 годишна употреба.

WHI проучване изчислява, че след 5.6 годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, допълнителни 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще се дължат на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) на 10 000 човеко-години.

Според изчисленията от данни от проучването се оценява, че:

- За 1000 жени в плацебо групата около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще се диагностицират за 5 години.
- За 1000 жени, които използват естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA), броят на допълнителните случаи ще бъде:
 - Между 0 и 9 (най-близка оценка 4) за 5 годишна употреба.



Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени, които приемат ХЗТ, е много подобен на този на жените, които започват ХЗТ независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години) (виж раздел 4.4).

Ендометриален рак

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства с увеличаване на продължителността на използване на небалансирани естрогени. Според данните от епидемиологичните проучвания, най-близката оценка за риска от карцином на ендометриума са, че за жени не употребяващи ХЗТ, за 5 на всеки 1000 се очаква да имат карцином на ендометриума, диагностициран на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген, докладваното увеличение на риска от ендометриален рак при приемащите само естроген варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с неупотребявалите. Добавянето на прогестаген към самостоятелната терапия с естроген значително намалява този увеличен риск.

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 Trisequens. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (<1/10000 пациенти - години):

Доброкачествени и злокачествени неоплазми (вкл. кисти и полипи): рак на ендометриума

Психиатрични нарушения: безсъние, тревожност, намалено либидо, повишено либидо

Нарушения на нервната система: замайване, инсулт

Очни нарушения: зрителни нарушения

Съдови нарушения: влошаване на хипертонията

Сърдечни заболявания: инфаркт на миокарда

Гастроинтестинални смущения: диспепсия, повръщане

Хепато-билиарни прояви: болест на жлъчния мехур, холелитиаза, влошаване на холелитиазата, рецидив на холелитиазата



Увреждания на кожата и подкожната тъкан: себорея, кожен обрив, ангионевротичен оток

Увреждания на репродуктивната система и млечните жлези: вулвовагинален сърбеж

Изследвания: намаление на теглото, повишено кръвно налягане

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при друго естроген/прогестаген лечение:

- Увреждания на кожата и подкожната тъкан: хлоазма, мултиформена еритема, еритема нодозум, васкуларна пурпура
- Вероятна деменция (виж раздел 4.4).

4.9. Предозиране

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

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код G03FB05

Естроген и прогестаген за продължителна секвенциална хормонална заместителна терапия (ХЗТ).

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.

Норетистерон ацетат: Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелната употреба на естрогени увеличават риска от ендометриална хиперплазия и рак. Прибавянето на прогестаген значително 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 менструално кръвотечение със средна продължителност 3-4 дни се явява при 93% от жените.

Есторогеновият 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 ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестин - давани на предимно здрави жени - намалява риска от остеопоротични фрактури на таза, прешлените, и други. ХЗТ също така може да предпази от 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 Trisequens 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 микронизираният 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, каквито са естрона, катехолестрогените, някои сулфатни форми на естрогена и глюкуронидите. Естрогените се екскретират в жлъчката, където се хидролизират и претърпяват обратна абсорбция от червата (ентерохепатален кръговрат) и в основна степен с урината като биологично неактивни метаболити.

При перорално приложение норетистерон ацетатът се абсорбира бързо и се трансформира до норетистерон (НЕТ). Той претърпява "first-pass" метаболизъм в черния дроб и други коремни органи и в рамките на 1 час достига максимална плазмена концентрация от приблизително 9 ng/ml



(като варира между 6 и 11 ng/ml). Времето на полуживот на НЕТ в крайния стадий е приблизително 10 часа. 36% от норетистеронът се свързва с протеините, свързващи половите хормони (ГСПХ) и 61% със албумина. Метаболитите с най-голямо значение са изомерите на 5 α -дихидро-норетистерона и тетраhydro-норетистерона, които се излъчват предимно с урината като сулфати и глюкуронидни конюгати.

Фармакокинетиката при възрастни хора все още не е проучена.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичните профили на естрадиол и норетистерон ацетат са добре познати. Няма допълнителни предклинични данни, различни от тези, които вече са включени в други раздели на Кратката характеристика на продукта.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Ядрото на синята, бялата и червената таблетка съдържа:

Lactose monohydrate

Maize starch

Gelatin

Talc

Magnesium stearate

Филмово покритие:

Сини таблетки: Нуромеллозе, Talc, titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) и macrogol 400

Бели таблетки: Нуромеллозе, triacetin и talc

Червени таблетки: Нуромеллозе, Talc, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172) и propylene glycol.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3.Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява във външната опаковка.



6.5. Данни за опаковката

1 x 28 таблетки или 3 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 се предлагат на пазара.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark.

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ 20010005

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт 02.01.2001 г.

10. Дата на актуализация на текста 30.09.2005

