

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Trisequens filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži:

Plava tableta: 2 mg estradiola (u obliku estradiol hemihidrata).

Bijela tableta: 2 mg estradiola (u obliku estradiol hemihidrata) i 1 mg noretisteronacetata.

Crvena tableta: 1 mg estradiola (u obliku estradiol hemihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Plava tableta sadrži 36,8 mg laktoza hidrata.

Bijela tableta sadrži 36,3 mg laktoza hidrata.

Crvena tableta sadrži 37,3 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Plave, bikonveksne, filmom obložene tablete na kojima je utisnuto NOVO 280. Promjer je 6 mm.

Bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete na kojima je utisnuto NOVO 281. Promjer je 6 mm.

Crvene, bikonveksne, filmom obložene tablete na kojima je utisnuto NOVO 282. Promjer je 6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi u kojih je proteklo najmanje 6 mjeseci od zadnje menstruacije.

Prevenција osteoporozе u žena u postmenopauzi s visokim rizikom od budućih prijeloma koje ne podnose druge lijekove odobrene za prevenciju osteoporozе ili su oni kontraindicirani (vidjeti dio 4.4).

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Trisequens je kontinuirani sekvencijalni lijek za HNL. Estrogen se dozira kontinuirano. Progestagen se sekvencijalno dodaje 10 dana u svakom 28-dnevnom ciklusu.

Jedna tableta se treba uzeti peroralno, jednom dnevno, bez prekida, po mogućnosti u isto doba dana počevši s estrogenskim liječenjem (plava filmom obložena tableta) tijekom 12 dana, potom 10 dana estrogensko/progestagenskog liječenja (bijela filmom obložena tableta) i 6 dana estrogenskog liječenja (crvena filmom obložena tableta). Tijekom razdoblja uzimanja crvenih tableta obično dolazi do redovitog ljuštenja endometrija.

Nakon uzimanja posljednje crvene tablete, liječenje se sljedećeg dana nastavlja prvom plavom tabletom iz novog pakiranja.

U žena koje ne uzimaju HNL ili u žena koje prelaze s kontinuirano-kombiniranog HNL-a, liječenje lijekom Trisequens može započeti bilo kojeg prikladnog dana. U žena koje prelaze s drugog sekvencijalnog HNL-a, liječenje treba započeti na dan koji slijedi nakon završetka prethodnog ciklusa liječenja.

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze mora se uzimati najniža učinkovita doza tijekom najkraćeg razdoblja (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnica zaboravi uzeti tabletu, treba je uzeti što je moguće prije u roku od sljedećih 12 sati. Ako je prošlo više od 12 sati, tableta se mora izostaviti. Izostanak uzimanja doze može povećati vjerojatnost pojavljivanja probojnog krvarenja i točkastog krvarenja.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

## 4.3 Kontraindikacije

- rak dojke - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njega
- zloćudni tumori ovisni o estrogenu (primjerice, rak endometrija) - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njih
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- aktivna ili prijašnja arterijska tromboembolija (primjerice angina pectoris, infarkt miokarda)
- poznati trombofilijski poremećaji (primjerice deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina (vidjeti dio 4.4))
- akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi, sve dok se testovi funkcije jetre ne vrate na normalu
- poznata preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- porfirija.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U liječenju simptoma postmenopauze, HNL se smije započeti samo za simptome koji štetno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima mora se najmanje jedanput na godinu provesti pažljiva procjena rizika i koristi liječenja te HNL nastaviti samo dok je korist veća od rizika.

Dokazi o rizicima povezanim s HNL-om u liječenju prijevremene menopauze ograničeni su. Ipak, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene može biti povoljniji nego u starijih žena.

### Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovnog uvođenja HNL-a mora se uzeti potpuna osobna i obiteljska anamneza. Fizikalni pregled (uključujući pregled zdjeličnih organa te pregled dojki) mora se provoditi vodeći računa o tome, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se periodični pregledi, a njihovu vrstu i učestalost treba prilagoditi svakoj ženi zasebno. Žene se mora savjetovati o kojim promjenama na dojkama moraju izvijestiti liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti *Rak dojke* dolje). Pretrage, uključujući odgovarajuće metode prikaza, primjerice mamografiju, moraju se provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira, prilagođenim kliničkim potrebama svake pojedine osobe.

### Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od ovih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo za vrijeme trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu se mora pomno nadzirati. Mora se voditi računa o tome da se ova stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom Trisequens, a to se osobito odnosi na:

- leiomiom (fibroidi maternice) ili endometriozu
- faktore rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti dolje)
- faktore rizika za tumore ovisne o estrogenu, primjerice rak dojke u srodstvu prvoga stupnja
- hipertenziju
- poremećaje jetre (primjerice, adenom jetre)
- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih
- kolelitijazu
- migrenu ili (jaku) glavobolju
- sistemski eritemski lupus
- hiperplaziju endometrija u anamnezi (vidjeti dolje)
- epilepsiju
- astmu
- otosklerozu.

### Razlozi za trenutni prekid liječenja

Liječenje se mora prekinuti ako se otkrije kontraindikacija, kao i u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- znatan porast krvnog tlaka
- pojava glavobolje migrenskoga tipa
- trudnoća.

### Hiperplazija i rak endometrija

U žena u kojih nije učinjena histerektomija, dugotrajno liječenje samim estrogenima povećava rizik od hiperplazije i raka endometrija. Prijavljeno je povećanje rizika od raka endometrija u žena koje uzimaju samo estrogene za 2 do 12 puta u odnosu na žene koje ne uzimaju te lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povećan tijekom više od 10 godina.

Cikličkim dodavanjem progestagena tijekom najmanje 10 dana u mjesecu/28 dana ciklusa ili kontinuirano liječenje kombinacijom estrogen-progestagen, u žena u kojih nije učinjena histerektomija, sprječava se povećanje rizika povezano s HNL-om sa samim estrogenom.

Probajno krvarenje i točkasto krvarenje može nastupiti tijekom prvih mjeseci liječenja. Ako se probajno krvarenje ili točkasto krvarenje nastavi nakon prvih mjeseci liječenja, pojavi nakon stanovitog razdoblja liječenja ili se nastavi nakon što je liječenje prekinuto, mora se ispitati razlog tome, pri čemu će možda biti potrebna biopsija endometrija kako bi se isključila zloćudna bolest endometrija.

### Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju kombinaciju estrogen-progestagen ili HNL sa samim estrogenom, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

Randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje, *Women's Health Initiative study* (WHI), (ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (WHI)) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja, dosljedno ukazuju na povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju HNL s kombinacijom estrogen-progestagen, a koji postaje vidljiv nakon otprilike 3 (1-4) godine (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, osobito liječenje kombinacijom estrogen-progestagen, povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

### Rak jajnika

Rak jajnika puno je rjeđi nego rak dojke.

Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) koje sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena, što postaje vidljivo unutar 5 godina uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka primanja terapije.

Neka druga ispitivanja, uključujući WHI, ukazuju na to da primjena kombiniranog HNL-a može biti povezana sa sličnim ili nešto manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

### Venska tromboembolija

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijama imaju povećan rizik od VTE, a HNL može pridonijeti tom riziku. Stoga je HNL kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Opće poznati faktori rizika za VTE uključuju uzimanje estrogena, stariju dob, veću operaciju, dugotrajnu nepokretnost, pretilost ( $ITM >30 \text{ kg/m}^2$ ), trudnoću /razdoblje nakon poroda, sistemski eritemski lupus i rak. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena na razvoj VTE.

Kao i u svih bolesnika, nakon operacije treba razmotriti profilaktičke mjere kako bi se spriječila VTE nakon operacije. Kad se očekuje dugotrajna nepokretnost nakon elektivnog operacijskog zahvata, preporučuje se privremeni prekid HNL-a 4 do 6 tjedana prije operacije. Liječenje se ne smije nastaviti sve dok žena ne bude potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je imao VTE u mlađoj dobi, može se ponuditi probir na nasljednu trombofiliju nakon pomnog savjetovanja vezanog za ograničenja probira (kojim se utvrđuje samo dio trombofilijskih poremećaja).

Ako je identificiran trombofilijski poremećaj uz VTE u članova obitelji ili je poremećaj težak (primjerice deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja) HNL je kontraindicirano.

U žena koje se dugotrajno liječe antikoagulansima potrebna je pomna procjena koristi i rizika primjene HNL-a.

Ako VTE nastupi nakon početka liječenja, uzimanje lijeka mora se prekinuti. Bolesnicama se mora reći da se odmah jave liječniku čim postanu svjesne mogućih tromboembolijskih simptoma (primjerice, bolno oticanje noge, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

### Koronarna arterijska bolest (KAB)

Nema dokaza iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja o zaštiti od infarkta miokarda u žena koje imaju ili nemaju KAB, a koje su primale HNL s kombinacijom estrogen-progestagen ili samim estrogenom.

Relativni rizik za KAB tijekom HNL-a s kombinacijom estrogen-progestagen blago je povišen. Budući da je osnovni apsolutni rizik za KAB snažno povezan s dobi, broj dodatnih slučajeva KAB-i zbog uzimanja estrogena-progestagena jako je malen u zdravih žena koje su blizu menopauze, no povećat će se s odmaklom dobi.

### Ishemijski moždani udar

Liječenje kombinacijom estrogen-progestagen i samim estrogenom, povezano je s do 1,5 puta većim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja sa starosnom dobi ni s vremenom proteklom od menopauze. Međutim, budući da je osnovni rizik od moždanog udara snažno ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

### Ostala stanja

Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine pa se stoga bolesnice s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom mora pomno nadzirati.

Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom mora se pomno pratiti tijekom liječenja nadomjescima estrogena ili tijekom hormonske nadomjesne terapije, jer su uz estrogensku terapiju u tom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povećanja razine triglicerida u plazmi, što je dovelo do pankreatitisa.

Egzogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroksin (TBG), što dovodi do povećanih razina ukupnih hormona štitnjače u krvotoku izmjerenih kao jod vezan za protein (PBI), razina T4 (izmjenjena u koloni ili radioimunološkim testom) ili razina T3 (izmjenjena radioimunološkim testom). Smanjuje se vezanje T3 na

smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini u serumu mogu biti povišeni, tj. globulin koji veže kortikoide (CBG), globulin koji veže spolne hormone (SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida odnosno spolnih steroida u krvotoku. Koncentracije slobodnih ili biološki djelatnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje stanoviti dokazi za povećani rizik od vjerojatne demencije u žena koje započnu uzimati kontinuirano kombinirano ili samo estrogensko HNL nakon dobi od 65 godina.

#### Povišene razine ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom s dasabuvirom ili bez njega kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom. Vidjeti dio 4.5.

#### Pomoćne tvari:

##### Natrij

Trisequens sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

##### Laktoza

Trisequens tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebale uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metabolizam estrogena i progestagena može se pojačati istodobnom primjenom tvari za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, osobito enzime citokroma P450, kao što su antikonvulzivi (primjerice fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivi (primjerice rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, suprotno tome pokazuju inducirajuća svojstva kad ih se uzima istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena i progestagena.

Klinički, pojačani metabolizam estrogena i progestagena može dovesti do smanjenog učinka i promjena u profilu uterineg krvarenja.

#### Učinak estrogenskog HNL-a na druge lijekove

Pokazalo se da hormonski kontraceptivi koji sadrže estrogene značajno snižavaju koncentraciju lamotrigina u plazmi kada se primjenjuju istodobno zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. To može

smanjiti kontrolu napadaja. Iako potencijalna interakcija između HNL-a i lamotrigina nije ispitana, očekuje se da postoji slična interakcija koja može dovesti do smanjenja kontrole napadaja u žena koje uzimaju oba lijeka istodobno.

#### Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom /paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega, kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji inhibiraju aktivnost mikrosomalnih enzima jetre za metaboliziranje lijekova, primjerice ketokonazol, mogu povisiti razine djelatnih tvari lijeka Trisequens u krvotoku.

Istodobna primjena ciklosporina može uzrokovati povišene razine ciklosporina, kreatinina i transaminaza u krvi zbog smanjenog metaboliziranja ciklosporina u jetri.

Estrogensko liječenje može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih testova, kao što su testovi tolerancije glukoze ili funkcije štitnjače.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Trisequens nije indiciran tijekom trudnoće.

Ako se trudnoća dogodi tijekom liječenja lijekom Trisequens, liječenje treba smjesta prekinuti.

Klinički podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ukazuju na štetne učinke noretisterona na fetus. U dozama višim od onih koje se normalno primjenjuju u lijekovima za oralnu kontracepciju i HNL zapažena je maskulinizacija ženskih fetusa.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja važnih za nenamjernu izloženost fetusa kombinacijama estrogena i progestagena nisu ukazali na teratogeni ili fetotoksični učinak.

##### Dojenje

Trisequens nije indiciran tijekom dojenja.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Trisequens ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Kliničko iskustvo

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima s lijekom Trisequens bili su vaginalno krvarenje i bolnost/osjetljivost dojki, koje navodi otprilike 10% do 20% bolesnica. Vaginalno krvarenje obično je nastupilo u prvim mjesecima liječenja. Bolnost dojki obično je nestala nakon nekoliko mjeseci liječenja. U tablici dolje prikazani su svi štetni događaji iz randomiziranih kliničkih ispitivanja, koji su zapaženi s većom učestalošću u bolesnica liječenih lijekom Trisequens ili sličnim lijekovima za HNL u usporedbi s placebom, a koji su prema općoj procjeni mogli biti povezani s liječenjem.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često ≥1/10</b>	<b>Često ≥1/100 i &lt;1/10</b>	<b>Manje često ≥1/1000 i &lt;1/100</b>	<b>Rijetko ≥1/10 000 i &lt;1/1000</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>		Genitalna kandidijaza ili vaginitis		
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Preosjetljivost	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		Zadržavanje tekućine		
<b>Psijhijatrijski poremećaji</b>		Depresija ili pogoršanje depresije	Nervoza	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Glavobolja, migrena ili pogoršanje migrene		
<b>Krvožilni poremećaji</b>			Površinski tromboflebitis	Plućna embolija Duboki tromboflebitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		Mučnina Abdominalni bolovi, napetost ili nelagoda u abdomenu	Nadutost, flatulencija	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			Alopecija, hirutizam ili akne Svrbež ili urtikarija	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Bol u leđima Grčevi u nogama		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Bolovi u dojkama ili osjetljivost dojki Nepravilne menstruacije ili menoragija	Edem dojki ili povećanje dojki Pogoršanje fibroida maternice ili ponovna pojava fibroida maternice ili fibroidi maternice	Hiperplazija endometrija Dismenoreja	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Periferni edem	Neučinkovitost lijeka	



<b>Pretrage</b>		Povećanje tjelesne težine		
-----------------	--	---------------------------	--	--

### Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište

Uz prethodno navedene nuspojave, dolje navedene nuspojave prijavljene su spontano i prema sveukupnoj procjeni smatra se da je njihova povezanost s lijekom Trisequens moguća. Učestalost ovih spontano prijavljenih nuspojava vrlo je rijetka (<1/10 000, učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)). Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište povezana su s nižom stopom prijavljivanja nuspojava, osobito kad se radi o manje značajnim i dobro poznatim nuspojavama pa u tom svjetlu treba tumačiti i ovdje prikazanu učestalost:

- dobroćudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe): rak endometrija
- poremećaji imunološkog sustava: generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija/šok)
- psihijatrijski poremećaji: nesanica, anksioznost, smanjen libido, pojačan libido
- poremećaji živčanog sustava: omaglica, moždani udar
- poremećaji oka: smetnje vida
- srčani poremećaji: infarkt miokarda
- krvožilni poremećaji: pogoršanje hipertenzije
- poremećaji probavnog sustava: dispepsija, povraćanje
- poremećaji jetre i žuči: bolest žučnoga mjehura, kolelitijaza, pogoršanje kolelitijaze, ponovna pojava kolelitijaze
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: seboreja, osip, angioneurotski edem
- poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: hiperplazija endometrija, vulvovaginalni pruritus
- pretrage: smanjenje tjelesne težine, povećanje krvnoga tlaka.

Ove nuspojave prijavljene su vezano za druga estrogensko-progestagenska liječenja:

- poremećaji kože i potkožnog tkiva: alopecija, kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- vjerojatna demencija nakon 65. godine (vidjeti dio 4.4).

### Rizik od raka dojke

U žena koje uzimaju kombinaciju estrogen-progestagen dulje od 5 godina prijavljen je do 2 puta veći rizik od raka dojke.

Povećani rizik u žena koje uzimaju samo estrogensku terapiju niži je od onoga u korisnica estrogensko-progestagenske terapije.

Stupanj rizika ovisi o trajanju liječenja (vidjeti dio 4.4).

U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja (WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

### **Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja**

**Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene u žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Dob na početku	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL
----------------	--	--------------	--

HNL-a (u godinama)	tijekom 5 godina (50 – 54 godine)*		nakon 5 godina
<b>samo estrogenski HNL</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke proporcionalno će se mijenjati.			

#### Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene u žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 – 59 godina)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina
<b>samo estrogenski HNL</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

#### WHI ispitivanja u SAD-u - dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika (95% CI)	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
<b>KKE (konjugirani konjski estrogene), samo estrogen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>KKE+MPA (medroksiprogesteron acetat), estrogen i progestagen**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
*WHI ispitivanje u žena bez maternice, koje nije pokazalo povećani rizik od raka dojke. ** Kada je analiza ograničena na žene koje prije ispitivanja nisu primjenjivale HNL nije bilo očitog povećanja rizika tijekom 5 godina primjene. Nakon 5 godina, rizik je bio veći nego u žena koje nisu primjenjivale HNL.			

#### Rizik od raka endometrija

##### Žene u postmenopauzi koje imaju maternicu

Rizik od raka endometrija je otprilike 5 slučajeva na svakih 1000 žena s maternicom koje ne koriste HNL.

U žena s maternicom primjena HNL-a sa samim estrogenom se ne preporučuje jer povećava rizik raka endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju liječenja samim estrogenom i dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim ispitivanjima variralo je između 5 i 55 dodatnih slučajeva dijagnosticiranih na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodavanjem progestagena terapiji samim estrogenom tijekom najmanje 12 dana u ciklusu može se spriječiti povećanje tog rizika. U ispitivanju *Million Women Study*, primjenom kombiniranog HNL-a (sekvencijalnog ili kontinuiranog) tijekom 5 godina, nije se povećao rizik od raka endometrija (RR od 1,0 (0,8-1,2)).

### Rizik od raka jajnika

Primjena HNL-a koje sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena povezana je s lagano povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4.).

Meta-analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) (RR 1,43, 95 %CI, 1,31-1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

### Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), odnosno duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4). Rezultati WHI ispitivanja prikazani su niže.

### **WHI ispitivanja - dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene**

<b>Raspon dobi (godine)</b>	<b>Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina</b>	<b>Omjer rizika i 95% CI</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)</b>
<b>Samo peroralni estrogen*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Peroralna kombinacija estrogen-progestagen</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
*Ispitivanje u žena bez maternice			

### Rizik od koronarne arterijske bolesti

Rizik od koronarne arterijske bolesti lagano je povećan u korisnica kombiniranog estrogeno-progestagenskog HNL-a nakon dobi od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

### Rizik od ishemijskog moždanog udara

Primjena same estrogenske i estrogensko-progestagenske terapije povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom primjene HNL-a.

Ovaj relativni rizik nije ovisan o dobi ili trajanju liječenja, ali osnovni rizik značajno ovisi o dobi. Ukupan rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.4).

### **WHI ispitivanja kombinacija - dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara\* tijekom 5 godina primjene**

<b>Raspon dobi (godine)</b>	<b>Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina</b>	<b>Omjer rizika i 95% CI</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)</b>
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Nije napravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Predoziiranje se može očitovati mučninom i povraćanjem. Liječenje treba biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali lijekovi koji djeluju na spolni sustav; progestageni i estrogene, sekvencijalni pripravci. ATK oznaka: G03FB05.

### Mehanizam djelovanja

Estradiol: djelatna tvar, sintetski  $17\beta$ -estradiol, kemijski je i biološki jednak endogenom humanom estradiolu. On nadomješta gubitak stvaranja estrogena u žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze.

Estrogeni sprječavaju gubitak koštane mase nakon menopauze ili ovariektomije.

Noretisteronacetat: sintetski progestagen koji djeluje na sličan način kao i progesteron, prirodni ženski spolni hormon. Kako estrogene potiču rast endometrija, liječenje samim estrogenima povećava rizik hiperplazije endometrija i raka. U žena u kojih nije učinjena histerektomija dodavanje progestagena znatno smanjuje estrogenom izazvan rizik hiperplazije endometrija.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Olakšanje simptoma menopauze postiže se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Redovito prijelomno krvarenje prosječnog trajanja 3-4 dana nastupilo je u 93% žena.

Nedostatak estrogena u menopauzi povezan je s povećanom pregradnjom kostiju i smanjenjem koštane mase. Učinak estrogena na mineralnu gustoću kostiju ovisi o dozi. Čini se da je zaštita učinkovita tako dugo dok se provodi liječenje. Nakon prestanka uzimanja HNL-a koštana se masa gubi po stopi sličnoj onoj u žena koje ne uzimaju ove lijekove.

Dokazi iz ispitivanja WHI i meta-analiza ispitivanja pokazuju kako trenutna primjena HNL-a, sa samim estrogenom ili u kombinaciji s progestagenom, u pretežito zdravih žena, smanjuje rizik prijeloma kuka, kralježnice i drugih osteoporotskih prijeloma. HNL također može spriječiti prijelome u žena s niskom gustoćom kostiju i/ili s utvrđenom osteoporozom, no dokazi za to su ograničeni.

Ispitivanja zasnovana na mjerenju mineralne gustoće kostiju pokazale su da je Trisequens učinkovit u prevenciji osteoporoze u žena u postmenopauzi. Nakon dvije godine liječenja mineralna gustoća kralježnice povećala se za 5,14%, a kuka za 3,21%.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Estradiol

Nakon peroralne primjene  $17\beta$ -estradiola u mikroniziranom obliku dolazi do brze apsorpcije iz probavnog trakta. Dolazi do opsežnog metabolizma prvoga prolaska u jetri i drugim organima probavnog sustava, a vršna koncentracija u plazmi od otprilike 44 pg/ml (raspon 30-53 pg/ml), postiže se unutar 6 sati nakon unosa 2 mg. Poluvijek eliminacije  $17\beta$ -estradiola iznosi otprilike 18 sati. Krvotokom prolazi vezan za SHBG (37%) i albumin (61%), dok je samo otprilike 1-2% nevezano. Metabolizam  $17\beta$ -estradiola odvija se uglavnom u jetri i crijevima, ali i u ciljnim organima te obuhvaća stvaranje manje aktivnih ili inaktivnih metabolita uključujući estron, katekolestrogene i nekoliko estrogenskih sulfata i glukuronida. Estrogeni se izlučuju u žuč, podliježu hidrolizi i reapsorpciji (enterohepatična cirkulacija), a uglavnom se eliminiraju mokraćom u biološki inaktivnom obliku.

### Noretisteronacetat

Nakon peroralne primjene noretisteronacetat brzo se apsorbira i pretvara u noretisteron (NET). NET podliježe metabolizmu prvog prolaska u jetri i drugim organima probavnog sustava, a vršna koncentracija u plazmi od otprilike 9 ng/ml (raspon 6-11 ng/ml), postiže se unutar 1 sat nakon unosa 1 mg. Poluvijek eliminacije za NET iznosi otprilike 10 sati. NET se veže za SHBG (36%) i albumin (61%). Najvažniji metaboliti su izomeri  $5\alpha$ -dihidro-NET i tetrahidro-NET, koji se izlučuju uglavnom mokraćom kao konjugati sulfata ili glukuronida.

### Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetika estradiola nije pod utjecajem noretisteronacetata.

### Starije osobe

Farmakokinetička svojstva nisu ispitivana u starijih osoba.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Profili toksičnosti estradiola i noretisteronacetata dobro su poznati. Nema nekliničkih podataka važnih za propisivača osim onih navedenih u drugim poglavljima Sažetka opisa svojstava lijeka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra plavih, bijelih i crvenih tableta sadrži:

laktozu hidrat  
kukuruzni škrob  
hidroksipropilcelulozu  
talk  
magnezijev stearat

Film ovojnica:

Plave tablete:

hipromeloza  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
indigokarmin (E132)  
makrogol 400

Bijele tablete:

hipromeloza  
triacetin  
talk

Crvene tablete:

hipromeloza  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid crveni (E172)  
propilenglikol.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ne odlagati u hladnjak.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1 x 28 tableta (12 plavih, 10 bijelih i 6 crvenih) u kalendarskom pakiranju.

Kalendarsko pakiranje sa 28 tableta sastoji se od 3 dijela:

- podloge načinjene od obojenog neprozirnog polipropilena
- prstenastog poklopca načinjenog od prozirnoga polistirena
- središnjega diska načinjenog od obojenog neprozirnoga polistirena.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-919057630

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. lipnja 1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. listopada 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29. prosinca 2023.