

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRISEQUENS® Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet içinde:

Mavi Tablet: Östradiol 2 mg (östradiol hemihidrat)

Beyaz Tablet: Östradiol 2 mg (östradiol hemihidrat olarak) ve noretisteron asetat 1 mg

Kırmızı Tablet: Östradiol 1 mg (östradiol hemihidrat olarak)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (Mavi tablette 37.9 mg/tablet; Beyaz tablette 37.4 mg/tablet; Kırmızı tablette 38.4 mg/tablet)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mavi film-kaplı, NOVO 280 yazılı her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap: 6 mm.

Beyaz film-kaplı, NOVO 281 yazılı her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap: 6 mm.

Kırmızı film-kaplı, NOVO 282 yazılı her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap: 6 mm.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Östrojen eksikliği semptomları için Hormon Replasman Tedavisi (HRT).

Osteoporozun önlenmesi için onaylı olan diğer tıbbi ürünlerin kontrendike olduğu veya toleransı olmayan, gelecekte kırık oluşma riski yüksek postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi.

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TRISEQUENS hormon replasman tedavisi için kesintisiz siklik bir preparattır. Östrojen dozu kesintisizdir. Progestagen, her 28 günlük siklusta 10 gün siklik olarak eklenmiştir.

Pozoloji:

Günde bir tablet ara verilmeden tercihen günün aynı saatinde alınarak tedaviye 12 gün boyunca alınacak östrojen ile başlanmalı (mavi film-kaplı tablet) takiben 10 gün östrojen/progestagen tedavisi (beyaz film-kaplı tablet) ve 6 gün östrojen tedavisi (kırmızı film-kaplı tablet) ile devam edilmelidir. Endometriyumun düzenli dökülümü genellikle kırmızı tabletlerin kullanıldığı fazda oluşur.

Son kırmızı tabletin alımını takiben, tedavi ertesi gün yeni kutudan alınacak ilk mavi tablet ile devam eder.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Amenoresi olan ve HRT almayan kadınlarda veya düzensiz kanamaları olan kadınlarda veya kesintisiz kombine bir HRT ürününden transfer olacak kadınlarda TRISEQUENS tedavisine uygun olan herhangi bir günde başlanabilir. Diğer bir ardışık HRT rejiminden transfer olacak kadınlarda veya halen adet görmekte olan kadınlarda tedavi adet 5. gününde başlamalıdır.

Postmenopozal semptomların tedavisinin başlatılması ve sürdürülmesi için en düşük etkin doz en kısa süre ile kullanılmalıdır. (Bölüm 4.4'e de bakınız)

Üç aylık tedavi sonrası alınan yanıt, tatmin edici semptom iyileşmesi için yetersiz ise, yüksek doz kombinasyon ürününe geçiş endike olabilir.

Uygulama şekli:

Eğer hasta bir tablet almayı unutursa, unutulmuş tablet atılmalıdır. Bir dozun unutulması ara kanama ve lekelenme ihtimalini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir. TRISEQUENS'in etkin maddelerinin dolaşımdaki seviyelerinin artması beklendiğinden son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar yakın takip edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi durumunda kontrendikedir.

Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu) durumunda tedavi yakından takip edilmeli, sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkarsa tedavi durdurulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen meme kanseri
- Bilinen veya şüphelenilen östrojene-bağımlı tipte tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Geçmişteki idiyopatik veya mevcut olan venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Aktif veya yakın zamandaki arteriyel tromboembolik hastalıklar (örn. anjina, miyokard infarktüsü)
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi
- Bileşiminde bulunan etkin maddeler veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Porfiri

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postmenopozal semptomların tedavisinde, sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için HRT başlatılmalıdır. Tüm durumlarda, en azından senelik olarak, risk ve faydaların dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır ve sadece faydaların risklerden daha fazla olduğu durumlarda HRT'ye devam edilmelidir.

Tıbbi muayene/takip

HRT'ye başlanmadan ya da kesilmiş tedaviye yeniden başlanmadan önce, tıbbi açıdan tam bir kişisel ve ailesel öykü alınmalıdır. Fizik (meme ve pelvisi kapsayan) muayene bu bilgiler ve kullanım tedbirleri ile kontrendikasyonların rehberliğinde yapılmalıdır. Tedavi sırasındaki sıklığı ve yöntemi her kadına göre bireyselleştirilmiş periyodik kontroller tavsiye edilmektedir. Kadınlara, göğüslerinde oluşan hangi değişiklikleri doktor veya hemşirelerine bildirmesi gerektiği (lütfen aşağıdaki "meme kanseri" bölümüne bakınız) öğütlenmelidir. Mamografi dahil incelemeler, kabul gören güncel tarama pratiğine uygun yapılmalı ve bireyin klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilmelidir.

Takip edilmesi gerekli durumlar

Aşağıdaki durumların herhangi birinin varlığında, daha önce oluştuğunda ve/veya hamilelik veya önceki hormon tedavisi sırasında şiddetlendiğinde, hasta yakından takip edilmelidir. Bu durumların TRISEQUENS tedavisi sırasında yeniden oluşabileceği veya şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır, özellikle:

- Leiomyom (uterus fibroidleri) veya endometriyozis
- Tromboembolik bozukluk hikayesi veya risk faktörlerinin varlığı (aşağıya bakınız)
- Östrojene bağlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım

- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelithiyazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozis
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoklerozis

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren sebepler

Bir kontrendikasyonun varlığında ve aşağıdaki durumlarda tedavi durdurulmalıdır:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında anlamlı artış
- Yeni migren tipi baş ağrısının başlaması
- Hamilelik

Endometriyal hiperplazi

Endometriyal hiperplazi ve kanser riski, östrojenler tek başına ve uzun süre uygulandığında artmaktadır (bakınız bölüm 4.8). Histerektomize olmayan kadınlarda, her siklusta en az 10 gün boyunca bir progestagen ilavesi bu riski büyük oranda azaltır.

Tedavinin ilk aylarında lekelenme ve ara kanamalar oluşabilir. Eğer lekelenme veya ara kanamalar tedavi başladıktan bir süre sonra oluşursa veya tedavi kesildikten sonra devam ederse, endometriyal maligniteyi ekarte etmek için, endometriyal biyopsi de dahil olmak üzere araştırılmalıdır.

Meme kanseri

Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) ve Milyon Kadın Çalışması'nı da (MWS) içeren epidemiyolojik çalışmalar, HRT amacı ile birkaç yıl östrojen, östrojen-progestagen kombinasyonlarını veya tibolonu alan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını bildirmiştir (bakınız bölüm 4.8).

Bütün HRT için, risk artışı, ilacın alınmaya başlamasını takip eden birkaç yıl içinde ortaya çıkmakta ve ilaç alındığı süre ile artmaktadır, ancak tedavinin sonlandırılmasından sonra birkaç yıl (en fazla beş yıl) içinde başlangıç değerlerine dönmektedir.

Milyon Kadın Çalışması'nda (MWS), konjuge equin östrojen (CEE) veya östradiol (E2) ile meme kanseri rölatif riski, siklik veya sürekli progestagen eklenmesiyle, progestagenin tipinden

bağımsız olarak artmıştır. Farklı kullanım şekilleri arasında risk açısından bir farklılık gösterecek hiçbir kanıt yoktur.

WHI çalışmasında kullanılan kesintisiz kombine konjuge equin östrojen ve medroksiprogesteron asetat (CEE+MPA) ürünü, plaseboya oranla biraz daha büyük boyutta ve daha sık lokal lenf nodu metastazı olan meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir.

HRT, özellikle östrojen-progestagen kombinasyon tedavisi, meme kanserinin radyolojik olarak tespit edilmesini olumsuz etkileyebilen, mamografik görüntülerin yoğunluğunu artırmaktadır.

Venöz tromboembolizm

HRT, daha yüksek venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Epidemiyolojik çalışmalar ve bir randomize kontrollü çalışma, kullanmayanlara oranla kullananlarda 2-3 kat yüksek risk bulmuştur. Kullanmayanlarda 5 yıllık periyot için VTE vaka sayısı 50-59 yaş arasında her 1000 kadında yaklaşık 3, 60-69 yaş arasında ise her 1000 kadında 8 olduğu tahmin edilmiştir. 5 yıl HRT kullanan sağlıklı kadınlarda, 5 yıllık sürede ek VTE vakalarının sayısı 50-59 yaş grubunda her 1000 kadın için 2 ila 6 (en iyi tahmin=4), 60-69 yaş grubunda her 1000 kadın için 5 ila 15 (en iyi tahmin=9) olarak tahmin edilmektedir. Bu tip olayların oluşumu, sonraki yıllara oranla, HRT'nin ilk yılında daha sıktır.

VTE için bilinen risk faktörleri genel olarak, kişisel veya ailesel öykü, ciddi obezite (Vücut kitle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) ve sistemik lupus eritematozis (SLE)'dir. Variköz venlerin VTE'deki muhtemel rolleri hakkında görüş birliği yoktur.

VTE hikayesi veya bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler. HRT bu riski artırabilir. Kişisel veya güçlü ailesel tromboemboli hikayesi veya tekrarlayan spontan (kendiliğinden) düşükler, trombofilik bozukluğun ekarte edilmesi amacıyla araştırılmalıdır. Trombofilik faktörlerin tam bir değerlendirilmesi yapılmaya kadar veya antikoagülan tedavi başlayana dek, bu hastalarda HRT kullanımı kontrendike olarak görülmelidir. Halihazırda antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda HRT kullanımı için yarar/zarar oranının dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

VTE riski, uzun süreli hareketsizlik, önemli travma veya cerrahi müdahale durumunda geçici olarak yükselebilir. Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi müdahaleyi takiben venöz tromboemboliyi önlemek amacıyla profilaktik önlemlere titizlikle dikkat edilmelidir. Takiben uzun süreli hareketsizlik ihtimalinin olduğu isteğe bağlı cerrahi, özellikle abdominal veya alt ekstremitelerin ortopedik cerrahisi öncesinde, mümkünse 4-6 hafta önceden HRT'nin bırakılması gündeme gelmelidir. Kadın tamamen hareketlenene kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Eğer tedaviye başladıktan sonra, VTE gelişirse ilaç bırakılmalıdır. Hastalara, tromboemboli için potansiyel bir semptomun (örn. bir bacağın ağrılı şişliği, ani göğüs ağrısı, dispne) farkına vardıklarında acilen doktorları ile temasa geçmeleri söylenmelidir.

Koroner arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü çalışmalara göre, kesintisiz kombine konjuge östrojenler ve medroksiprogesteron asetat (MPA) tedavisi ile kardiyovasküler fayda sağlanacağına dair kanıt yoktur. İki büyük klinik çalışma (WHI ve HERS, Kalp ve Östrojen/progestin Replasman çalışması), kullanımın ilk yılında artmış muhtemel bir kardiyovasküler morbidite riski olduğunu ve sonrasında genel hiçbir faydanın olmadığını göstermiştir. Diğer HRT ürünleri için kardiyovasküler mortalite ve morbiditekte etkilerini inceleyen randomize kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen sadece sınırlı veriler mevcuttur. Bu nedenle, bu bulguların diğer HRT ürünlerine uygulanabilirliği şüphelidir.

İnme

Bir randomize klinik çalışma (WHI-çalışması), ikincil sonuç olarak, kesintisiz kombine konjuge östrojenler ve MPA ile tedavi edilen sağlıklı kadınlarda artmış iskemik inme riski bulmuştur. HRT kullanmayan 50-59 yaş grubundaki kadınlarda 5 yılın üzerindeki periyotta oluşacak inme vakalarının sayısının her 1000 kadında yaklaşık 3 ve 60-69 yaş grubunda 1000 kadında 11 olacağı tahmin edilmektedir. 5 yıl boyunca konjuge östrojenler ve MPA kullanan kadınlarda ek vakaların sayısının 50-59 yaş grubunda her 1000 kadın için 0 ila 3 arasında (en iyi tahmin=1), 60-69 yaş grubunda her 1000 kadın için 1 ila 9 arasında (en iyi tahmin=4) olacağı tahmin edilmektedir. Artmış riskin diğer HRT ürünlerine uygulanabilirliği bilinmemektedir.

Over kanseri

Histerektomize kadınlarda sadece östrojen içeren HRT ürünlerinin uzun-sürelili (en az 5-10 yıl) kullanımının over kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu bazı epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir. Kombine HRT preparatlarının uzun süre kullanımının, sadece östrojen içeren ürünlerden daha farklı bir risk oluşturup oluşturmadığı belirsizdir.

Diğer koşullar

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle, kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir. TRISEQUENS'in etkin maddelerinin dolaşımdaki seviyelerinin artması beklendiğinden; son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar yakın takip edilmelidir.

Öncesinde hipertrigliseridemi olan kadınlar, bu koşulda östrojen tedavisi aldıkları takdirde plazma trigliseritlerindeki büyük artışların, pankretite yol açtığını bildiren nadir vakaların bulunması nedeniyle, bu koşulda östrojen replasmanı veya hormon replasman tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir.

Östrojenlerin tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırması nedeni ile, proteine bağlı iyot (PBI) olarak değerlendirilen ve T4 seviyeleri (direkt veya radyo-immunolojik tayin ile) veya T3 seviyeleri (radyo-immunolojik tayin ile) ile ölçülen, dolaşımdaki toplam tiroid hormonu artışına sebep olur. T3 geri-alımı azalarak, TBG artışı olarak yansır. Serbest T4 ve serbest T3 derişimleri

değişmez. Diğer bağlayıcı proteinlerin serum seviyeleri artabilir, örn. kortikoid bağlayıcı globulin (KBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), sırasıyla dolaşımdaki kortikosteroidler ve seks steroidlerinin artışına sebep olur. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon derişimleri değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjiyotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin, seruloplazmin).

Kognitif fonksiyonlardaki iyileşme için kesin bir kanıt yoktur. WHI çalışmasında, 65 yaş sonrası kesintisiz-kombine CEE ve MPA kullanımına başlayan kadınlarda, muhtemel demans riskinin artışına dair bazı kanıtlar vardır. Bu sonuçların daha genç post-menopozal kadınlara veya diğer HRT preparatlarına uygulanabilirliği bilinmemektedir.

TRISEQUENS tabletler, laktoz monohidrat içermektedir. Laktaz yetmezliği olan hastalarda, TRISEQUENS reçetelenmesi öncesinde, durumun ciddiyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta yakından takip edilmelidir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Östrojenlerin ve progestagenlerin metabolizması, özellikle sitokrom P 450 enzimleri gibi ilaç metabolize eden enzimleri indüklediği bilinen antikonvülzanlar (örn. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve anti-infektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) benzeri maddelerle birlikte kullanıldığında artabilir.

Ritonavir ve nelfinavir, güçlü inhibitörler olarak bilinmelerine rağmen, steroid hormonlarla beraber kullandıklarında aksine indükleyici özellikler gösterirler. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar, östrojenler ve progestagenlerin metabolizmasını artırabilir.

Östrojenlerin ve progestagenlerin artan metabolizmaları, klinik olarak etkinliğin azalmasına ve uterin kanama profilinin değişimine yol açabilir.

Hepatik mikrozomal ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesini inhibe eden ilaçlar örn. ketokonazol, TRISEQUENS'in dolaşımdaki aktif bileşiklerinin seviyelerini artırabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Gebelik dönemi

TRISEQUENS hamilelik sırasında endike değildir.

TRISEQUENS ile tedavi sırasında hamilelik olursa, tedaviye hemen son verilmelidir.

Maruz kalınan sınırlı sayıdaki hamilelik verisi, noretisteron'un fötüs üzerine advers etkilerini göstermiştir. Normalde HRT ve OK formülasyonlarında kullanılan daha yüksek dozların, dişi fötüslerde erkekleşmeye yol açtığı gözlenmiştir. Bugüne kadarki birçok epidemiyolojik

çalışmanın sonuçları, yanlışlıkla östrojenler ve progesteronların kombinasyonlarına maruz kalan fetüslarda, hiçbir teratojenik veya fetotoksik etkiyi göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

TRISEQUENS, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim:

TRISEQUENS ile klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olaylar, hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde bildirilen vajinal kanamalar ve meme ağrısı/hassasiyettir. Vajinal kanamalar genellikle tedavinin başlangıcındaki ilk aylarda oluşur. Meme ağrısı genellikle birkaç aylık tedaviden sonra kaybolur. Randomize klinik çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında TRISEQUENS veya benzer HRT ürünleri ile yüksek sıklıkta gözlenen ve genel olarak değerlendirildiğinde tedavi ile ilişkili olduğuna karar verilen bütün advers olaylar aşağıda belirtilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve Enfeksiyonlar

Yaygın: Genital kandidiyazis veya vajinitis ayrıca bakınız “Üreme sistemi ve meme hastalıkları”

İmmün sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, ayrıca bakınız “deri ve derialtı doku hastalıkları”

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Sıvı tutulması, ayrıca bakınız “Genel bozukluklar ve uygulama ile ilgili sorunlar”

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Depresyon veya depresyon şiddetinin artışı

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, migren veya migren şiddetinde artış

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Yüzeysel tromboflebit

Seyrek: Pulmoner embolizm, derin ven trombozu

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı, karında şişlik veya karında rahatsızlık
Yaygın olmayan: Gaz veya şişkinlik

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alopesi, hirsutizm veya akne, kaşıntı veya ürtiker

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Sırt ağrısı, bacak krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Meme ağrısı veya meme hassasiyeti, menstrüasyon düzensizliği veya menoraji

Yaygın: Meme ödemi veya meme büyümesi, uterin fibroidlerin artışı veya uterin fibroidlerin yeniden oluşması veya uterin fibroidler

Yaygın olmayan: Endometriyal hiperplazi, dismenore, ayrıca bakınız sırt ağrıları ve karın ağrıları

Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları

Yaygın: Periferik ödem

Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Meme kanseri

Çok sayıdaki epidemiyolojik çalışmadan ve Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) adlı bir randomize plasebo-kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlara göre, halen kullanmakta olan veya yakın zamanda HRT kullanmış olanlarda, genel meme kanseri riski HRT kullanım süresi ile artmaktadır.

Sadece östrojen kullanılan HRT için, 51 epidemiyolojik çalışmanın (HRT kullanımının >%80'i, sadece östrojen kullanılan HRT) ve epidemiyolojik milyon kadın çalışmasının (MWS) orijinal verilerinin yeniden analizinde bağıl risk tahminleri (RR) sırasıyla 1.35 (%95 CI 1.21-1.49) ve 1.30 (%95 CI 1.21-1.40) olarak benzerdir.

Östrojen artı progestagen kombine HRT için, birkaç epidemiyolojik çalışma, tek başına östrojenlere göre daha yüksek bir risk bildirmiştir.

MWS, hiç kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, çeşitli tiplerde östrojen-progestagen kombinasyonu HRT kullanımının (RR=2.00, %95 CI:1.88-2.12) sadece östrojen kullanımına (RR=1.30, %95 CI: 1.21-1.40) veya tibolon kullanımına (RR=1.45; %95 CI 1.25-1.68) oranla daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

WHI çalışması, 5.6 yıllık östrojen-progestagen kombine HRT (CEE+MPA) kullanımı sonrası, bütün kullanıcılar da plasebo ile karşılaştırıldığında tahmini riski 1.24 (%95 CI 1.01-1.54) olarak bildirmiştir.

MWS ve WHI çalışmasında hesaplanan mutlak riskler aşağıda gösterilmektedir:

MWS, gelişmiş ülkelerdeki bilinen ortalama meme kanseri sıklığını şu şekilde tahmin etmektedir:

- HRT kullanmayan kadınlar için, 50 ila 64 yaş arasında her 1000 kadından yaklaşık 32'sinde meme kanserinin teşhis edileceği beklenmektedir.
- Yakın zamanda HRT kullanmış veya kullanmakta olan 1000 kadın için, ilgili periyot sırasındaki ek vakaların sayısı
 - Sadece östrojen replasman tedavisi kullananlar için
 - 5 yıllık kullanım için 0 ila 3 arasında (en iyi tahmin=1.5)
 - 10 yıllık kullanım için 3 ila 7 arasında (en iyi tahmin=5)
 - Östrojen artı progesteron kombine HRT kullanıcıları için,
 - 5 yıllık kullanım için 5 ila 7 arasında (en iyi tahmin=6)
 - 10 yıllık kullanım için 18 ila 20 arasında (en iyi tahmin=19)

WHI çalışması 50 ila 79 yaş arası kadınların 5.6 yıllık takibi sonrası, her 10.000 kadın yılı için östrojen-progesteron kombine HRT (CEE+MPA)'ye bağlı 8 ek invazif meme kanseri vakası olacağını tahmin etmektedir.

Çalışma verilerinden yapılan hesaplamalara bağlı olarak, tahmin edilen:

- Plasebo grubundaki 1000 kadın için,
 - 5 yıl içinde ortalama 16 invazif meme kanseri vakası teşhis edilecektir.
- Östrojen+progesteron kombine HRT (CEE+MPA) kullanan 1000 kadın için, ek vakaların sayısı şöyledir;
 - 5 yıllık kullanım için 0 ila 9 arasında (en iyi tahmin=4)

HRT kullanan kadınlardaki ek meme kanseri vakalarının sayısı, kullanmaya başladığındaki yaştan bağımsız olarak HRT'ye başlayan kadınlardakine genel olarak benzerdir (45-65 yaşları arasında) (bakınız bölüm 4.4).

Endometriyal kanser

Uterusu mevcut olan kadınlardaki endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riski, tek başına östrojenlerin artan kullanımı süresi ile birlikte artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre, HRT kullanmayan kadınlar için en iyi risk tahmini, 50 ve 65 yaşları arasındaki her 1000 kadından yaklaşık 5'inde endometriyal kanser teşhis edilmesi beklenmektedir. Tedavinin süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak, yalnızca östrojen kullananlar arasındaki endometriyal kanser riskinde bildirilen artış, kullanmayanlarla karşılaştırıldığında 2 ila 12 kat daha büyüktür. Sadece-östrojen tedavisine bir progesteron eklenmesi, bu artmış riski büyük ölçüde azaltır.

Pazara çıkış sonrası deneyim:

Yukarıda belirtilen advers (istenmeyen) ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıdakiler spontane olarak bildirilmiş ve genel olarak TRISEQUENS tedavisiyle muhtemel ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu spontan advers ilaç reaksiyonlarının bildirilme oranı çok düşüktür (<1/10,000 hasta):

İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipleri de kapsayan): Endometriyal kanser

Psikiyatrik bozukluklar: Uykusuzluk, anksiyete, libidoda azalma, libidoda artış

Sinir sistemi bozuklukları: Baş dönmesi, inme

Göz bozuklukları: Görme bozukluğu

Vasküler bozukluklar: Hipertansiyonda kötüleşme

Kardiyak bozukluklar: Miyokard infarktüsü

Gastrointestinal bozukluklar: Dispepsi, kusma

Hepatobiliyer bozukluklar: Safra kesesi hastalığı, kolelitiazis, kolelitiaziste kötüleşme, kolelitiazisin yeniden oluşması.

Deri ve deri altı doku bozuklukları: Sebore, döküntü, anjiyonörotik ödem

Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Vulvovajinal kaşıntı

Araştırmalar: Kilo azalması, kan basıncı artışı

Aşağıdaki advers reaksiyonlar diğer östrojen/progestagen tedavisi ile ilişkili olarak bildirilmiştir:

- Deri ve derialtı bozuklukları: Kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura
- Olası demans (bakınız bölüm 4.4)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı kendini bulantı ve kusma ile belli edebilir. Tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: G03F B05

Kesintisiz siklik hormon replasman tedavisi (HRT) için östrojen ve progestagen.

Etki mekanizması:

Östradiol: Etkin madde, sentetik 17 β -östradiol, kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan östradiol'ü ile aynıdır. Menopozal kadınlardaki östrojen üretimi eksikliğini yerine koyar ve menopozal semptomları ortadan kaldırır.

Östrojenler, menopoz veya overlerin çıkarılmasını takiben kemik kayıplarını önler.

Noretisteron asetat: Östrojenlerin endometriyumun büyümesini uyarması nedeniyle, tek başına kullanılan östrojenler, endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progestagenin eklenmesi, non-histektomize kadınlarda östrojenlerle uyarılmış endometriyal hiperplazi riskini büyük oranda azaltır.

Menopozal semptomların iyileşmesi, tedavinin ilk birkaç haftasında elde edilmektedir.

Düzenli çekilme kanamaları kadınların %93'ünde oluşur ve ortalama 3-4 gün sürer.

Menopoz sırasındaki östrojen eksikliği ile, kemik döngüsünün artışı ve kemik kütlelerinde azalma ilişkilidir. Östrojenlerin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri doza bağlıdır. Koruyuculuğun tedavi devam ettiği sürece etkili olduğu görülmektedir.

HRT'nin kesilmesini takiben, kemik kütlesi tedavi edilmeyen kadınlardakine benzer oranda kaybedilir.

WHI çalışması ve meta-analizi yapılmış çalışmalardaki kanıtlar, halihazırda tek başına veya bir progesteron ile kombine HRT kullanımının -genel olarak sağlıklı kadınlara verildiğinde- kalça, omurga ve diğer osteoporotik kırıkların riskini azalttığını göstermektedir. HRT ayrıca düşük kemik yoğunluğu olan ve/veya tespit edilmiş osteoporozu olan kadınlarda da kırıkları önleyebilir, ancak bu konudaki kanıtlar sınırlıdır.

Kemik mineral içeriği ölçümlerine dayalı çalışmalar, TRISEQUENS'in postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesinde etkin olduğunu göstermektedir. 2 yıllık tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğu omurgada %5.14 ve kalçada %3.21 artmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

17 β -östradiol

Emilim:

Mikronize formdaki 17 β -östradiol'ün oral alımını takiben, gastrointestinal sistemde hızlı absorpsiyon meydana gelir.

Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda yoğun ilk geçiş metabolizmasına uğrar, yaklaşık 44 pg/ml (aralık 30-53 pg/ml) pik plazma konsantrasyonuna 2 mg alımı sonrası 6 saat içinde ulaşır. 17β-östradiol'ün yarılanma ömrü yaklaşık 18 saattir. Dolaşımında SHBG'lere (%37) ve albumine (%61) bağlı bulunurken, sadece yaklaşık %1-2'si serbest haldedir.

Biyotransformasyon/Metabolizma:

17β-östradiol esas olarak karaciğer ve barsakta aynı zamanda diğer hedef organlarda metabolize olur ve metabolize olması sonucunda östron, katekol-östrojenler ve çeşitli östrojen sülfatları ve glukuronidlerini de kapsayan daha az aktif ya da inaktif metabolitleri meydana gelir.

Eliminasyon/Atılım:

Östrojenler hidrolize ve reabsorbe oldukları yerden (enterohepatik dolaşım), safrayla ve esas olarak biyolojik inaktif form şeklinde idrar ile atılırlar.

Noretisteron asetat

Emilim:

Oral uygulama sonrası noretisteron asetat hızla emilir ve noretisteron'a (NET) dönüşür.

Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar, yaklaşık 9 ng/ml (aralık 6-11 ng/ml) pik plazma konsantrasyonuna 1 mg alımı sonrası 1 saat içinde ulaşır.

Biyotransformasyon/Metabolizma:

NET'in sonlanma yarılanma ömrü 10 saat civarındadır. NET, SHBG (%36) ve albumin'e (%61) bağlanır. En önemli metabolitleri esas olarak idrarla glukuronid ve sülfat konjugatları şeklinde atılan, 5α-dihidro-NET ve tetrahidro-NET izomerleridir.

Yaşlılardaki farmakokinetiği çalışılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Östradiol ve noretisteron'un toksisite profilleri iyi bilinmektedir. Bu kısa ürün bilgisinin içerisindeki diğer bölümlerde anlatılana ek olarak, daha fazla klinik öncesi veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği (mavi, beyaz, kırmızı tabletler):

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Jelatin
Talk
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Mavi tabletler: Hipromelloz, talk, titanyum dioksit (E171), indigo karmin (E132) ve makrogol 400

Beyaz tabletler: Hipromelloz, triasetin ve talk

Kırmızı tabletler: Hipromelloz, talk, titanyum dioksit (E171), kırmızı demir oksit (E172) ve propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Buzdolabına konmamalıdır.

Kutu karton muhafazasında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tabletlik takvimli ve çevrimli kutu aşağıdaki 3 kısımdan oluşur:

- Taban kısmı renkli, saydam olmayan polipropilen
- Saydam Polistiren'den yapılmış yuvarlak şekilli kapak
- Merkezi çevrimli kısım renkli saydam olmayan polistiren'den yapılmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Özel bir yöntem yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.

Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7

34335 Etiler - İstanbul Türkiye

Tel: 0 212 385 40 40

Fax: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

99/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 12.08.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 12.08.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ