

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trisequens potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje:

Modrá tableta: estradiolum 2 mg (jako estradiolum hemihydricum).

Bílá tableta: estradiolum 2 mg (jako estradiolum hemihydricum) a norethisteroni acetat 1 mg.

Červená tableta: estradiolum 1 mg (jako estradiolum hemihydricum).

Pomocná látka se známým účinkem: laktóza.

Jedna červená potahovaná tableta obsahuje 35,4 mg laktózy.

Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje 34,5 mg laktózy.

Jedna modrá potahovaná tableta obsahuje 34,5 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Modré potahované bikonvexní tablety označené NOVO 280 o průměru 6 mm.

Bílé potahované bikonvexní tablety označené NOVO 281 o průměru 6 mm.

Červené potahované bikonvexní tablety označené NOVO 282 o průměru 6 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HST) symptomů deficience estrogenu u žen v postmenopauzálním věku, minimálně 6 měsíců od poslední menstruace.

Pro preventivní léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovanou léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy (viz bod 4.4).

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Trisequens je přípravek kontinuální sekvenční HST. Estrogen je podáván průběžně. Progestagen se přidává na dobu 10 dnů každého 28denního cyklu, a to sekvenčně.

Tablety se podávají perorálně, nepřetržitě, jedna tableta denně, ideálně ve stejnou denní dobu. Začíná se terapií estrogenem (modré potahované tablety). Tato léčba trvá 12 dní a po ní následuje desetidenní

terapie kombinací estrogen/progestagen (bílé potahované tablety) a šestidenní terapie estrogenem (červené potahované tablety). Ve fázi, kdy pacientka užívá červené tablety, dochází k pravidelnému uvolňování endometria.

Po užití poslední červené tablety pokračuje léčba následujícího dne první modrou tabletou z nového balení.

U žen, které neužívají hormonální substituční terapii, nebo u žen převáděných z kontinuálního kombinovaného přípravku HST lze začít s léčbou přípravkem Trisequens kterýkoli den. U žen převáděných z jiné sekvenční hormonální substituční terapie, má léčba začít následující den po ukončení předchozího léčebného režimu.

Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní má být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz bod 4.4).

Pokud pacientka zapomene užít tabletu, má ji užít, jakmile to bude možné v průběhu následujících 12 hodin. Jestliže uběhlo již více než 12 hodin, má tabletu vyhodit. Opomenutím se může se zvýšit pravděpodobnost nepravidelného krvácení a špinění.

### **4.3 Kontraindikace**

- Známá, v anamnéze uváděná nebo suspektní rakovina prsu
- Známá, v anamnéze uváděná nebo suspektní, estrogenně podmíněná maligní neoplazie (např. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácení z pochvy
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější nebo aktivní venózní tromboembolie (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Aktivní nebo dříve proběhlá arteriální tromboembolie (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Známé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu (viz bod 4.4))
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily k normálu
- Známá hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- Porfýrie

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčba hormonální substituční terapií má být zahájena pouze, pokud postmenopauzální symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. V každém případě má být minimálně jednou ročně provedeno pečlivé posouzení rizik a přínosů a podávání přípravků HST má pokračovat, jen pokud přínos převažuje nad riziky.

Důkazy týkající se rizika spojeného s léčbou předčasné menopauzy hormonální substituční terapií jsou omezené. V důsledku nízkého absolutního rizika u mladších žen může být však poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

## Lékařské vyšetření/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením hormonální substituční terapie je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) musí vzít v úvahu zjištěné údaje, kontraindikace použití tohoto přípravku a upozornění. Doporučují se pravidelné prohlídky během léčby, jejichž četnost a charakter je pro jednotlivé pacientky individuální. Ženy je nutno seznámit s tím, jaké změny prsů mají oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže *Rakovina prsu*). Vyšetření, včetně příslušných zobrazovacích vyšetření jako například mamografie, mají být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí, a modifikována na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

## Stavy vyžadující dohled

Je-li pacientka postižena dále uvedenými stavy, nebo jestliže se u ní takové stavy vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily během těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě, má být pod přísným dohledem. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Trisequens projevit znovu nebo se mohou zhoršit. Jedná se především o následující stavy:

- Leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory pro tromboembolické poruchy (viz dále)
- Rizikové faktory vzniku estrogenně podmíněných neoplazií, např. dědičnost rakoviny prsu 1. stupně
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s poškozením cév/bez poškození cév
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- V anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz dále)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

## Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit, jsou-li zjištěny kontraindikace a v případě dále uvedených stavů:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Výrazné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt bolestí hlavy typu migrén

### Hyperplazie endometria a rakovina

U žen, jimž nebyla odstraněna děloha, se riziko hyperplazie a rakoviny endometria zvyšuje, jsou-li jim po delší dobu podávány samostatné estrogény. Hlášené zvýšení rizika rakoviny endometria u pacientek užívajících samotné estrogény je 2 až 12násobné ve srovnání s ženami, které HST neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může zvýšené riziko přetrvávat více než deset let.

Cyklické přidání progestagenu po dobu nejméně 10 dní v měsíci/28denní cyklus nebo kontinuální kombinovaná estrogen-progestagenová léčba u žen, jimž nebyla odstraněna děloha, zabraňují tomuto nadměrnému riziku spojenému s hormonální substituční léčbou samotným estrogenem.

V průběhu několika prvních měsíců léčby se může objevit intermenstruální krvácení nebo špinění. Jestliže však toto krvácení nebo špinění trvá déle než jen několik prvních měsíců léčby, objeví se později během léčby nebo pokračuje po jejím ukončení, je třeba provést vyšetření, které může zahrnovat endometriální biopsii, za účelem vyloučení možnosti zhoubného bujení endometria.

### Rakovina prsu

Všeobecné důkazy prokazují zvýšené riziko rakoviny prsu u žen, které užívají kombinovanou estrogen-progestagenovou HST nebo hormonální substituční léčbu samotným estrogenem. Toto riziko je závislé na délce léčby HST.

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST. Toto riziko se projevuje po cca 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HST. Pokud byla HST užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

Přípravky HST, zvláště přípravky kombinované estrogen-progestagenové léčby zvyšují denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologické stanovení rakoviny prsu.

### Rakovina vaječníků

Rakovina vaječníků je mnohem vzácnější než rakovina prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko rakoviny vaječníků u žen, které užívají HST obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HST může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

### Venózní tromboembolie

Hormonální substituční terapie je spojena s 1,3 až 3krát vyšším rizikem vzniku venózní tromboembolie, tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Pravděpodobnost výskytu takových případů je vyšší v prvním roce podávání HST než později (viz bod 4.8).

Pacientky, u nichž jsou známy trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku venózní tromboembolie a hormonální substituční terapie může uvedené riziko zvyšovat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávanými rizikovými faktory venózní tromboembolie jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický zákrok, dlouhodobá imobilizace, obezita (index tělesné hmotnosti > 30 kg/m<sup>2</sup>), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. O možné úloze křečových žil při venózní tromboembolii nepanuje jednotný názor.

Stejně jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit profylaktická opatření zabráňující vzniku pooperační venózní tromboembolie. Jestliže po plánovaném chirurgickém zákroku následuje dlouhodobá imobilizace, je doporučeno dočasné vysazení hormonální substituční terapie, a to čtyři až šest týdnů před operací. Léčbu HST není vhodné znovu nasadit, dokud není pacientka zcela pohyblivá.

Ženám, které v anamnéze venózní tromboembolii nemají, avšak venózní tromboembolie se vyskytla v mladším věku u jejich příbuzných prvního stupně, je možno nabídnout screening. Je však nutno pečlivě zvážit omezení screeningu, protože jím mohou být identifikovány pouze některé trombofilní defekty.

Je-li identifikován trombofilní defekt, kdy je vyloučena venózní tromboembolie u členů rodiny, nebo pokud je tento defekt závažný (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či se jedná o kombinaci defektů), je HST kontraindikována.

Ženy, jimž je již podávána chronická antikoagulační léčba, vyžadují pečlivé zvážení poměru přínosu a rizika při používání HST.

Vznikne-li venózní tromboembolie po zahájení léčby, je třeba léčbu přípravkem Trisequens přerušit. Pacientky je nutné informovat, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolie (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na prsou, dýchavičnost).

### Ischemická choroba srdeční

Z randomizovaných kontrolovaných studií nevyplývá důkaz o ochraně proti infarktu myokardu u žen s existující ischemickou chorobou srdeční či bez ní, jež užívaly kombinovanou estrogen-progestagenovou léčbu či léčbu samotnými estrogenovými přípravky. Relativní riziko ischemické choroby srdeční během užívání kombinované estrogen-progestagenové HST je lehce zvýšeno. Vzhledem k tomu, že absolutní výchozí riziko ischemické choroby srdeční je silně závislé na věku, je počet dodatečných případů ischemické choroby srdeční, které jsou důsledkem estrogen-progestagenové léčby, u zdravých žen blížících se menopauze velmi nízký, avšak bude se zvyšovat s přibývajícím věkem.

### Ischemická cévní mozková příhoda

Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba i léčba samotnými estrogeny je spojena s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem či s dobou, která uplynula od menopauzy. Avšak vzhledem k tomu, že výchozí riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST zvyšovat s věkem (viz bod 4.8).

### Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto pacientky se srdeční nebo ledvinovou dysfunkcí mají být pečlivě sledovány.

Ženy, u nichž byla zaznamenána hypertriacylglycerolemie, mají být během estrogenové nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože při aplikaci estrogenové terapie byly u takových pacientek zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triacylglycerolů v plazmě, které vedly k pankreatitidě.

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

U pacientek vyžadujících substituční léčbu hormonem štítné žlázy by měla být během užívání HST pravidelně monitorována funkce štítné žlázy, aby bylo zajištěno, že hladiny hormonu štítné žlázy budou udrženy v přijatelném rozmezí.

Estrogény zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu tyroidních hormonů v krevním oběhu, který je měřen jako jód vázaný na bílkoviny (PBI), hladin T4 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky nebo v koloně) nebo hladin T3 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky). Vazebný poměr tyroidních hormonů T3 je snížen a tak odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 jsou nezměněné. V séru může být zvýšený obsah i jiných vazebných bílkovin, tj. globulinu, který váže kortikoidy (CBG) a globulinu, který váže pohlavní hormony (SHBG), což má za následek zvýšení hladiny kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstává nezměněna. Je možné rovněž zvýšení hladiny dalších proteinů v plazmě (angiotensinogen/renin substrát, alfa-I-antitrypsin a ceruloplazmin).

Užívání HST nezlepšuje kognitivní funkce. Existuje však určitý důkaz o zvyšujícím se riziku předpokládané demence u žen, které začaly s léčbou kontinuálními kombinovanými přípravky či pouze estrogenovými přípravky po 65. roku života.

### Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

Přípravek Trisequens obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Trisequens obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné modré tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při souběžném podávání látek, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymového komplexu cytochrom P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky zabráňující vzniku infekce (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), může dojít ke zvýšení metabolismu estrogenů.

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, i když je o nich známo, že působí jako silné inhibitory, naopak vykazují indukující vlastnosti, jsou-li užívány zároveň se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám profilu děložního krvácení.

#### Další interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

Během současné léčby antibiotiky (např. peniciliny či tetracyklin) byly pozorovány snížené hladiny estradiolu.

Léky, jež inhibují aktivitu jaterních mikrosomálních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvyšovat hladinu léčivých látek přípravku Trisequens v krvi.

Současné podávání lamotriginu s přípravky perorální antikoncepce obsahujícími etinylestradiol vykazovalo významné snížení koncentrace lamotriginu v plazmě. K podobným interakcím může docházet mezi přípravky HST obsahujícími estradiol a lamotriginem. Proto může být nutná úprava dávky lamotriginu s ohledem na kontrolu záchvatů.

Současné podávání cyklosporinu může způsobit zvýšení hladin cyklosporinu, kreatininu a transamináz v krvi v důsledku sníženého metabolismu cyklosporinu v játrech.

Léčba estrogenem může ovlivnit některá laboratorní vyšetření, například glukózový test tolerance nebo funkci štítné žlázy.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek Trisequens není během těhotenství indikován.

Dojde-li během užívání přípravku Trisequens k otěhotnění, léčba má být okamžitě přerušena.

S ohledem na klinická data, údaje o podání omezenému počtu těhotných žen naznačují nežádoucí účinky norethisteronu na plod. Při podávání vyšších dávek přípravků perorální antikoncepce a hormonální substituční terapie, než je běžné, byla zjištěna maskulinizace plodů ženského pohlaví.

Výsledky většiny stávajících epidemiologických studií, které jsou významné pro neúmyslnou expozici plodu estrogenům a progestagenům, neukazují na žádné teratogenní či fetotoxické působení.

### Kojení:

Přípravek Trisequens není indikován v období kojení.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Trisequens nemá žádný známý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Klinické zkušenosti:

Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem zaznamenaným při klinických studiích přípravku Trisequens bylo vaginální krvácení a bolest/citlivost prsů, jež byly zjištěny přibližně u 10 % až 20 % pacientek. Vaginální krvácení se obvykle projevilo v počátečních měsících léčby. Bolest prsů obvykle po několika měsících léčby odezněla. Všechny nežádoucí účinky zjištěné v randomizovaných klinických studiích, kdy byl ve skupině pacientek, jimž byl podáván přípravek Trisequens nebo podobné přípravky HST, ve srovnání se skupinou užívající placebo zjištěn vyšší výskyt těchto nežádoucích účinků, který může podle celkového posouzení pravděpodobně souviset s léčbou, jsou uvedeny v následující tabulce:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté ≥1/10</b>	<b>Časté ≥1/100 až &lt;1/10</b>	<b>Méně časté ≥1/1 000 až &lt;1/100</b>	<b>Vzácné ≥1/10 000 až &lt;1/1 000</b>
<b>Infekce a infestace</b>		Genitální kandidóza nebo vaginitida, rovněž viz <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita, viz též <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Zadržování tekutin viz též <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Deprese nebo zhoršení deprese	Nervozita	
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy, migréna nebo zhoršení migrény		
<b>Cévní poruchy</b>			Povrchová tromboflebitida	Plicní embolie Tromboflebitida hlubokých žil
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea Bolest břicha, břišní distenze nebo břišní diskomfort	Flatulence nebo otoky	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Alopecie, hirsutismus nebo akné Pruritus nebo kopřivka	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Bolest v zádech Křeče v dolních končetinách		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Bolesti prsů nebo citlivost prsů	Otoky prsů nebo zvětšení prsů	Hyperplazie endometria	

	Nepravidelná menstruace nebo menoragie	Zhoršení stavu děložních fibroidů, opakovaný výskyt děložních fibroidů nebo děložní fibroidy	Dysmenorea – viz též bolest v zádech v části <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> a bolest břicha v části <i>Gastro-intestinální poruchy</i>	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Periferní edém	Lék není účinný	
<b>Vyšetření</b>		Zvyšování tělesné hmotnosti		

#### Postmarketingové sledování:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků léku byly samovolně hlášeny i dále uvedené nežádoucí účinky, o nichž panuje názor, že mohou s léčbou přípravkem Trisequens souviset. Uváděný výskyt těchto samovolných nežádoucích účinků léku je velmi vzácný (<1/10 000, není známo (z dostupných údajů nelze určit)). Zkušenosti z postmarketingového sledování jsou ovlivněny nedostatečným hlášením nežádoucích účinků léku, a to především nežádoucích účinků běžných a dobře známých. Uváděná četnost proto musí být posuzována v tomto světle:

- Novotvary benigní a maligní (zahrnující cysty a polypy): rakovina endometria
- Poruchy imunitního systému: generalizované reakce přecitlivělosti (např. anafylaktické reakce/šok)
- Psychiatrické poruchy: insomnie, úzkosti, snížení nebo zvýšení libida
- Poruchy nervového systému: závratě, cévní mozková příhoda
- Poruchy oka: poruchy vidění
- Srdeční poruchy: infarkt myokardu
- Cévní poruchy: zhoršení hypertenze
- Gastrointestinální poruchy: dyspepsie, zvracení
- Poruchy jater a žlučových cest: onemocnění žlučníku, cholelitiáza, zhoršená cholelitiáza, opakovaná cholelitiáza
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: seborea, vyrážka, angioneurotický edém
- Poruchy reprodukčního systému a prsu: hyperplazie endometria, vulvovaginální pruritus
- Vyšetření: snížená tělesná hmotnost, zvýšený krevní tlak

Další nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti léčbou estrogeny/progestageny:

- Poruchy kůže a podkožní tkáně: alopecie, chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- Předpokládaná demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4)

#### Riziko rakoviny prsu

U žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST po dobu delší než 5 let je hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnostikování rakoviny prsu.

U pacientek užívajících samotné estrogeny je zvýšení rizika nižší, než riziko pozorované u kombinované estrogen-progestagenové léčby.

Míra rizika je závislá na době užívání (viz bod 4.4).

Odhady absolutního rizika založené na výsledcích nejrozsáhlejší randomizované placebem kontrolované studie (WHI) a nejrozsáhlejší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií jsou prezentovány níže:

#### **Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**

##### **Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Věk při zahájení HST (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v pětiletém období (50-54 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po pětiletém období
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Pozn.: Protože se výchozí incidence rakoviny prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů rakoviny prsu navíc proporcionálně měnit.			

##### **Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Věk při zahájení HST (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po desetiletém období
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

**Pozn.: Protože se výchozí incidence rakoviny prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů rakoviny prsu navíc proporcionálně měnit.**

#### US WHI studie – dodatečné riziko rakoviny prsu po pěti letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
<b>CEE samotný estrogen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE+MPA estrogen-progestagen**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
<p>* WHI studie u žen, jimž byla odňata děloha a které nevykazovaly zvýšené riziko rakoviny prsu.  ** Pokud byla analýza omezena na ženy, které před započítáním studie neužívaly HST, nebylo během prvních 5 let léčby zjevné zvýšené riziko. Po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen neužívajících HST.</p>			

#### Riziko rakoviny endometria

U žen s intaktní dělohou neužívajících HST je riziko rakoviny endometria cca 5 případů na každých 1 000 žen.

U žen s intaktní dělohou není užívání HST na bázi samotných estrogenů doporučeno, neboť to zvyšuje riziko rakoviny endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotných estrogenů a na dávce estrogenů roste riziko rakoviny endometria v epidemiologických studiích v rozsahu 5 až 55 diagnostikovaných případů navíc na každých 1 000 žen ve věku 50 až 65 let.

Přidání progestagenu k terapii samotnými estrogeny po dobu minimálně 12 dní v cyklu může zabránit tomuto zvýšenému riziku. V MWS nezvýšilo užívání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HST po dobu 5 let riziko rakoviny endometria (RR =1,0 (0,8-1,2)).

#### Riziko rakoviny vaječnicků

Užívání HST obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy rakoviny vaječnicků (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HST, zvýšené riziko rakoviny vaječnicků oproti ženám, které HST nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HST po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HST neužívají, bude během 5letého období diagnostikována rakovina vaječnicků přibližně u 2 žen z 2 000.

#### Riziko venózní tromboembolie

HST je spojena s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika vzniku venózní tromboembolie, tj. trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie. Vznik těchto případů je více pravděpodobný během prvního roku užívání HST (viz bod 4.4). Výsledky studie WHI jsou prezentovány níže:

#### WHI Studie – dodatečné riziko venózní tromboembolie po pěti letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
<b>Samotný estrogen podávaný perorálně*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Kombinace estrogen-progestagen podávaná perorálně</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Studie u žen, jimž byla odňata děloha.			

#### Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je u žen nad 60 let užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST lehce zvýšeno (viz bod 4.4)

#### Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem či estrogen/progestagenem je spojena s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se užíváním HST nezvyšuje.

Relativní riziko není závislé na věku nebo době trvání léčby, ale výchozí riziko je silně závislé na věku. Celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

#### WHI Studies kombinované – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody\* po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Nebyl činěn rozdíl mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Předávkování se může projevit nevolností a zvracením. Léčba je symptomatická.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Progestiny a estrogény, sekvenční přípravky, ATC kód: GO3FB05

Estradiol: léčivá látka, syntetický 17 $\beta$ -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy.

Estrogény brání úbytku kostní tkáně v důsledku menopauzy nebo ovariektomie.

Norethisteron-acetát: Syntetický progestagen s podobným účinkem jako progesteron, přirozený ženský pohlavní hormon. Protože estrogény podporují růst endometria, zvyšují samostatné estrogény riziko hyperplazie a rakoviny endometria. Přidání progestagenu snižuje riziko hyperplazie endometria vyvolané estrogény u žen, jimž nebyla odňata děloha.

Úlevy od menopauzálních symptomů je dosaženo během několika prvních týdnů léčby.

K pravidelnému krvácení způsobenému absencí hormonu docházelo u 93 % žen a střední délka jeho trvání představovala 3 – 4 dny.

Nedostatek estrogenu v menopauze souvisí se zvýšeným kostním metabolismem a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na denzitu kostního minerálu je závislý na výši dávky. Ochrana je účinná, dokud léčba pokračuje. Po ukončení HST je rychlost úbytku kostní hmoty podobná jako u žen, které HST neužívaly.

Důkazy ze studie WHI a meta-analýz klinických studií dokládají, že HST podávaná převážně zdravým ženám, ať již samotného estrogenu nebo kombinovaného s progestagenem, redukuje riziko zlomenin kyčle, páteře a jiných osteoporotických zlomenin. HST také může zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo zjištěnou osteoporózou, avšak údaje o tom jsou omezené.

Studie vycházející z měření obsahu kostního minerálu prokázaly, že přípravek Trisequens je účinný v prevenci osteoporózy u žen po menopauze. Po dvouleté léčbě se denzita kostního minerálu v páteři zvýšila o 5,14 % a v kyčli o 3,21 %.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálním podávání 17 $\beta$ -estradiolu v mikronizované formě dochází k rychlému vstřebávání z gastrointestinálního traktu. Při prvotním průchodu játry a dalšími vnitřními orgány dochází k rozsáhlé metabolizaci (first-pass efekt). Maximální plazmatické koncentrace přibližně 44 pg/ml

(rozpětí 30 – 53 pg/ml) je dosaženo během 6 hodin po podání 2 mg. Poločas 17 $\beta$ -estradiolu je přibližně 18 hodin. V krevním oběhu je vázáný na SHBG (37 %) a albumin (61 %), zatímco pouze 1 – 2 % zůstávají nevázána. Metabolismus 17 $\beta$ -estradiolu probíhá hlavně v játrech a ve střevě, ale také v cílových orgánech a zahrnuje tvorbu méně aktivních či neaktivních metabolitů, včetně estronu, katecholestrogenů a řady estrogen-sulfátů a glukuronidů. Estrogeny jsou vylučovány se žlučí, hydrolyzovány a reabsorbovány (enterohepatický oběh) a jsou eliminovány hlavně močí v biologicky neaktivní formě.

Po perorálním podání se norethisteron-acetát rychle vstřebává a je transformován na norethisteron (NET). Prvotní metabolizace (first-pass efekt) probíhá v játrech a dalších vnitřních orgánech. Maximální plazmatické koncentrace 9 ng/ml (rozpětí 6 – 11 ng/ml) je dosaženo během jedné hodiny po podání 1 mg. Konečný poločas NET je asi 10 hodin. NET se váže na SHBG (36 %) a na albumin (61 %). Nejdůležitějšími metabolity jsou izomery 5 $\alpha$ -dihydro-NET a tetrahydro-NET, které se vylučují hlavně močí jako sulfátové a glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetika estradiolu není ovlivněna norethisteron-acetátem.

Farmakokinetické vlastnosti u starších osob nebyly studovány.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Profil toxicity estradiolu a norethisteron-acetátu je dobře znám. Neexistují žádné další předklinické údaje než ty, které jsou obsaženy v jiných částech tohoto Souhrnu údajů o přípravku, které by byly pro předepisujícího lékaře relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro modrých, bílých a červených tablet:

Monohydrát laktózy  
Kukuřičný škrob  
Hyprolosa  
Mastek  
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Modré tablety: Hypromelosa, mastek, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a makrogol 400.

Bílé tablety: Hypromelosa, triacetin a mastek.

Červené tablety: Hypromelosa, mastek, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a propylenglykol.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem. Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1 x 28 tablet nebo 3 x 28 tablet v kalendářním otočném balení.

Kalendářní otočné balení s 28 tabletami se skládá ze 3 částí:

- podklad vyrobený z barevného neprůhledného polypropylenu
- prstencové víčko z průhledného polystyrenu
- centrální číselník z barevného neprůhledného polystyrenu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/307/91-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

11.9. 1991/30.7.2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 4. 2022