

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trisequens® - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

Blaue Tablette: Estradiol 2 mg (als Estradiol-Hemihydrat).

Weißer Tablette: Estradiol 2 mg (als Estradiol-Hemihydrat) und Norethisteronacetat 1 mg.

Rote Tablette: Estradiol 1 mg (als Estradiol-Hemihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Jede rote Filmtablette enthält 37,3 mg Lactose-Monohydrat.

Jede weiße Filmtablette enthält 36,3 mg Lactose-Monohydrat.

Jede blaue Filmtablette enthält 36,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Blaue, bikonvexe Filmtabletten mit der Gravur NOVO 280. Durchmesser: 6 mm.

Weißer, bikonvexe Filmtabletten mit der Gravur NOVO 281. Durchmesser: 6 mm.

Rote, bikonvexe Filmtabletten mit der Gravur NOVO 282. Durchmesser: 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) von Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als 6 Monate zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, die ein hohes Risiko zukünftiger Frakturen haben und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln, aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzt vor.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Trisequens ist ein kontinuierliches sequenzielles Präparat zur HRT. Das Östrogen wird kontinuierlich verabreicht. Das Gestagen wird üblicherweise für 10 Tage jedes 28-tägigen Zyklus in sequenzieller Art dazu verabreicht.

Es sollte täglich eine Filmtablette, möglichst zur gleichen Tageszeit, ohne Unterbrechung eingenommen werden, und zwar in der angegebenen Reihenfolge: Östrogen­therapie (blaue Filmtablette) für 12 Tage, gefolgt von 10 Tagen Östrogen/Gestagen­therapie (weiße Filmtablette) und 6 Tagen Östrogen­therapie (rote Filmtablette). Während der rote-Tabletten-Phase wird üblicherweise eine reguläre Ablösung des Endometriums induziert.

Nach Einnahme der letzten roten Filmtablette wird die Behandlung am folgenden Tag mit der ersten blauen Filmtablette einer neuen Kalenderpackung fortgesetzt.

Die Behandlung von Frauen, die bisher keine Hormonersatztherapie erhalten haben, oder von Frauen, die von einem kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionspräparat zu Trisequens Filmtabletten wechseln, kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen, die bisher eine andere sequenzielle HRT verabreicht bekommen haben, sollte die Einnahme von Trisequens Filmtabletten am Tag nach Beendigung des vorherigen Behandlungsschemas begonnen werden.

Für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn die Einnahme der Filmtablette vergessen wurde, muss die Filmtablette sobald wie möglich innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Wenn bereits mehr als 12 Stunden vergangen sind, sollte die vergessene Filmtablette entsorgt werden. Das Vergessen der Einnahme einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tablette mit einem Glas Wasser einnehmen.

4.3. Gegenanzeigen

- bekannter bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- bekannter bestehender oder früherer östrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende oder frühere arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- bekannte thrombophile Störungen (z. B. Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel (siehe Abschnitt 4.4))
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktions-Werte noch nicht normalisiert haben
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Porphyrie.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Dennoch kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Grund des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen besser sein als bei älteren Frauen.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen zur Anwendung orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie z. B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis durchzuführen und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau anzupassen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert hat, muss die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Trisequens wieder auftreten oder sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Gebärmuttermyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für östrogenabhängige Tumore, z. B. Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenome)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Erstmaliges Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Östrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2- bis 12-fachen Zunahme, verglichen mit Nicht-Anwenderinnen, abhängig von der Dauer der Anwendung und der

Höhe der Östrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mehr als 10 Jahre lang erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierlich kombinierte Östrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus verhindert dieses zusätzliche Risiko, das mit einer Östrogen-Monotherapie zusammenhängt.

In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Wenn Durchbruch- oder Schmierblutungen nach dem ersten Behandlungsmonat bestehen bleiben oder im Laufe der Behandlung auftreten oder nach Abbruch der Behandlung bestehen bleiben, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Östrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Östrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1-4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, besonders eine Östrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Brustkrebsdiagnostik beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinomrisiko

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Östrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Östrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Östrogenen, ein erhöhtes Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patientinnen müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einem chirurgischen Eingriff in Betracht gezogen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne persönliche Anamnese von VTE, aber mit einem Verwandten ersten Grades mit einer Anamnese von VTE in jungen Jahren, kann nach sorgfältiger Beratung über die Limitierung der Untersuchung ein Screening angeboten werden (nur ein Teil der thrombophilen Defekte sind durch Screening identifizierbar).

Wenn ein thrombophiler Defekt festgestellt wird, der mit einer VTE eines Familienmitgliedes einhergeht oder wenn der Defekt „schwer“ ist (z. B. Antithrombin-, Protein S- oder Protein C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Östrogen und Gestagen oder eine Östrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Östrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Östrogen und Gestagen zurückgehen, bei perimenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Ischämischer Schlaganfall

Die Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie und die Östrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maße altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

Da Östrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.

Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie sollten während einer Östrogensatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Östrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, die zu Pankreatitis führen, berichtet wurden.

Exogen verabreichte Östrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Östrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Uptake ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidalen Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-I-Antitrypsin und Caeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kombinierten kontinuierlichen HRT oder einer Östrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Anstieg der ALT (Alanin-Aminotransferase)

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektionen mit den Wirkstoffkombinationen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir behandelt wurden, traten Erhöhungen der ALT um mehr als das 5-Fache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Des Weiteren wurden, auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel verwendeten, die andere Östrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die Rate der ALT-Erhöpfung ähnlich hoch wie bei Frauen, die keine Östrogene einnahmen; aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Östrogene verwenden, ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung mit den Wirkstoffkombinationen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir und auch der Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Bestandteile

Trisequens Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Trisequens enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Östrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450-Enzyme, induzieren, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Östrogene und Gestagene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Östrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer herabgesetzten Wirkung und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Wirkung einer HRT mit Östrogenen auf andere Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass hormonelle Kontrazeptiva, die Östrogene enthalten, die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Anwendung, aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung, signifikant senken. Dies kann die Anfallskontrolle beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, wird erwartet, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die zu einer Verringerung der Anfallskontrolle bei Frauen führen kann, die beide Arzneimittel gleichzeitig einnehmen.

Pharmakodynamische Interaktionen

Während klinischer Studien mit den HCV-Wirkstoffkombinationen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir, traten ALT-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel verwendeten, die andere Östrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die Rate der ALT-Erhöpfung ähnlich hoch wie bei Frauen, die keine Östrogene einnahmen; aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Östrogene verwenden, ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung mit den Wirkstoffkombinationen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir und auch der Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Aktivität von hepatischen mikrosomalen Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen hemmen, wie z. B. Ketoconazol, können die Plasmaspiegel der Wirkstoffe von Trisequens erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin kann aufgrund des verringerten Ciclosporin-Metabolismus in der Leber zu erhöhten Blutwerten für Ciclosporin, Kreatinin und Transaminasen führen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Trisequens ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn während der Behandlung mit Trisequens eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Klinische Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteron auf den Fetus hin. Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die Hormonsubstitutionstherapie üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Feten berichtet.

Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition mit Kombinationen von Östrogenen und Gestagenen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

Stillzeit

Trisequens ist während der Stillzeit nicht indiziert.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trisequens hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Klinische Erfahrungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen innerhalb klinischer Studien mit Trisequens sind Vaginalblutungen und Brustschmerzen/Empfindlichkeit bei 10 % bis 20 % der Patientinnen. Vaginalblutungen traten normalerweise innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf und Brustschmerzen klangen nach einigen Monaten der Behandlung ab. Alle in randomisierten klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse, die im Vergleich zu Placebo bei Trisequens oder ähnlichen HRT häufiger auftraten und die hinsichtlich der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Behandlung stehen, sind im Folgenden beschrieben.

Systemorganklasse	sehr häufig ≥ 1/10	häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	gelegentlich ≥ 1/1 000 bis < 1/100	selten ≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Genitale Candidiasis oder Vaginitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention, siehe auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“		
Psychiatrische Erkrankungen		Depressionen oder Verschlechterung von Depressionen	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Migräne oder Verschlechterung von Migräne		
Gefäßerkrankungen			oberflächliche Thrombophlebitis	Lungenembolie, tiefe venöse Thrombophlebitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen oder Unwohlsein	Flatulenz oder Völlegefühl	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Alopezie, Hirsutismus oder Akne, Pruritus oder Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen, Krämpfe in den Beinen		

Systemorganklasse	sehr häufig ≥ 1/10	häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	gelegentlich ≥ 1/1 000 bis < 1/100	selten ≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen oder Empfindlichkeit der Brust, irreguläre Menstruation oder Menorrhagie	Ödeme in der Brust oder Brustvergrößerung, Entstehung, Wiederauftreten oder Vergrößerung von Uterusmyomen	Endometriumhyperplasie, Dysmenorrhoe, siehe auch „Rückenschmerzen“ unter „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Periphere Ödeme	Unwirksamkeit des Arzneimittels	
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

Erfahrung nach Markteinführung

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von Trisequens. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr niedrig (< 1/10 000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)). Die Erfahrungen nach Markteinführung sind durch eine geringe Berichterstattung limitiert, insbesondere im Hinblick auf geringfügige und gut bekannte Nebenwirkungen. Die genannten Häufigkeiten sollten dahingehend interpretiert werden:

- Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Endometriumkarzinom
- Erkrankungen des Immunsystems: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion/Schock)
- Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Angst, geschwächte Libido, gesteigerte Libido
- Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel, Schlaganfall
- Augenerkrankungen: Sehstörungen
- Herzerkrankungen: Myokardinfarkt
- Gefäßerkrankungen: Verschlechterung einer Hypertonie
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie, Erbrechen
- Leber- und Gallenerkrankungen: Gallenblasenerkrankung, Gallensteinleiden, Verschlechterung von Gallensteinleiden, wiederauftretende Gallensteinleiden
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Seborrhoe, Hautausschlag, Angioödem
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie, vulvovaginaler Pruritus
- Untersuchungen: Gewichtsabnahme, erhöhter Blutdruck.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Östrogen/Gestagen-Behandlung berichtet:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Alopezie, Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Patientinnen, die über 65 Jahre alt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Brustkrebsrisiko

Bei Frauen, die eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre lang durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50-54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²).

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50-59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²).

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Östrogen-Monotherapie (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Östrogen & Gestagen (CEE+MPA)**			

50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	4 (0 – 9)
-------	----	-----------------	-----------

* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

** Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Endometriumkarzinomrisiko

Ungefähr 5 von 1 000 Frauen mit Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom. Bei Frauen mit Uterus wird die Anwendung einer Östrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Östrogen-Monotherapie und der Östrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1 000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Östrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Östrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Östrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43 95 % CI 1,31-1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2 000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2 000 Frauen diagnostiziert.

Risiko venöser Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Beinvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
Orale Östrogen-Monotherapie*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinierte orale Östrogen-Gestagen-Einnahme			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus.

Risiko für koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Östrogen-Gestagen-HRT im Alter über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko eines ischämischen Schlaganfalls

Die Anwendung einer Östrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1 000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Bei Überdosierung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Östrogene, Sequenzialpräparate, ATC-Code: G03F B05.

Estradiol: Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Östrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Symptome.

Östrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor.

Norethisteronacetat: Synthetisches Gestagen mit vergleichbaren Wirkungen zu Progesteron, einem natürlichen weiblichen Sexualhormon. Da Östrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Östrogengabe das Risiko für Endometriumhyperplasie und -krebs. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens reduziert das östrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen.

Eine Linderung der Wechselsymptome konnte in den ersten Wochen der Behandlung erreicht werden.

Bei 93 % der Patientinnen kommt es zu Abbruchblutungen, die 3-4 Tage andauern.

Der Östrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse. Die Wirkung von Östrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar solange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT kann auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, es liegen jedoch nur begrenzte Hinweise diesbezüglich vor.

Studien zur Messung der Knochenmineraldichte zeigten die Wirksamkeit von Trisequens zur Osteoporoseprophylaxe bei postmenopausalen Frauen. Nach 2 Behandlungsjahren mit 2 mg Estradiol und 1 mg Norethisteronacetat betrug der Anstieg der Knochenmineraldichte (bone mineral density/BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule $5\% \pm 3,3\%$ (Mittel \pm SD). Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Lendenbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 90,5 %. Die Behandlung mit 2 mg Estradiol und 1 mg Norethisteronacetat wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. Der Anstieg nach 2 Jahren betrug $2,6\% \pm 4,3\%$ (Mittel \pm SD) am Oberschenkelhals und 3,2 % an der ganzen Hüfte. Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 76,2 % (Oberschenkelhals) bzw. 83,3 % (Oberschenkelrollhügel).

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Das mikronisierte 17 β -Estradiol wird nach oraler Verabreichung schnell aus dem Gastrointestinalbereich resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten first-pass Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen. Nach der Einnahme von 2 mg werden innerhalb von 6 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 44 pg/ml (im Bereich 30-53 pg/ml) erreicht. 17 β -Estradiol hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 18 Stunden. 17 β -Estradiol ist an SHBG (37 %) und Albumin (61 %) gebunden, und nur ungefähr 1-2 % zirkulieren frei. Die Metabolisierung von 17 β -Estradiol findet vorwiegend in der Leber und im Darm statt, aber auch in den Zielorganen. Es werden inaktive und wenig aktive Metaboliten, einschließlich Estron, Katecholöstrogene und verschiedene Östrogensulfate und Glukuronide gebildet. Östrogene werden mit der Galle ausgeschieden, hydrolysiert und reabsorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Urin in biologisch inaktiver Form.

Nach oraler Verabreichung wird Norethisteronacetat schnell resorbiert und in Norethisteron (NET) umgewandelt. Es unterliegt einem first-pass Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen. Innerhalb von 1 Stunde nach Einnahme von 1 mg werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 9 ng/ml (im Bereich von 6-11 ng/ml) erreicht. NET hat eine terminale Plasmahalbwertszeit von ca. 10 Stunden. NET ist an SHBG (36 %) und an Albumin (61 %) gebunden. Die wichtigsten Metaboliten sind Isomere von 5 α -Dihydro-NET und von Tetrahydro-NET, die vorwiegend mit dem Urin als Sulfatkonjugate oder Glukuronide ausgeschieden werden.

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird nicht durch Norethisteronacetat beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von älteren Patientinnen wurde nicht untersucht.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften von Estradiol und Norethisteronacetat sind bekannt. Es gibt keine zusätzlichen relevanten präklinischen Daten, neben den bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation genannten, die für den Arzt relevant sein könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Die Tablettenkerne der blauen, weißen und roten Filmtabletten enthalten:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Hydroxypropylcellulose

Talkum

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Blaue Tabletten: Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Indigokarmin (E 132) und Macrogol 400

Weißer Tabletten: Hypromellose, Triacetin, Talkum

Rote Tabletten: Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Rotes Eisenoxid (E 172) und Propylenglykol

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 28 Filmtabletten oder 3 x 28 Filmtabletten in Kalenderpackungen.

Die Kalenderpackung mit 28 Filmtabletten besteht aus den folgenden 3 Teilen:

- Unterteil aus farbigem nicht-transparentem Polypropylen
- Ringförmigem Tablettenhalter aus transparentem Polystyrol
- Drehscheibe aus farbigem nicht-transparentem Polystyrol

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk Pharma GmbH
DC-Tower
Donau-City-Straße 7
1220 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

16.893

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. März 1981
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig