

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trisekvens kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

Sininen tabletti: Estradiolia 2 mg (estradiolihemihydraattina).

Valkoinen tabletti: Estradiolia 2 mg (estradiolihemihydraattina) ja noretisteroniasetaattia 1 mg.

Punainen tabletti: Estradiolia 1 mg (estradiolihemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletit, kalvopäällysteiset.

Sininen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jossa on koodi NOVO 280. Halkaisija: 6 mm.

Valkoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jossa on koodi NOVO 281. Halkaisija: 6 mm.

Punainen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jossa on koodi NOVO 282. Halkaisija: 6 mm.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Estrogeenin puutosoireiden hormonikorvaushoito postmenopausaalisille naisille, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut vähintään 6 kuukautta.

Osteoporoosin ehkäisyyn postmenopausaalisille naisille, joilla on suuri murtumariski, ja joille muut osteoporoosin ehkäisyyn hyväksytyt lääkkeet eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.4).

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Trisekvens on hormonikorvaushoidossa jatkuvasti käytettävä jaksoittainen valmiste. Jokaisessa 28 päivän hoitajaksossa estrogeenia annostellaan jatkuvasti ja progestiini lisätään hoitoon jaksottain 10 päivän ajaksi.

Tabletit otetaan suun kautta, yksi tabletti päivässä keskeytyksettä, mieluummin aina samaan aikaan päivästä. Tabletit otetaan seuraavasti: ensin estrogeenihoito (sininen kalvopäällysteinen tabletti) 12 päivän ajan, sitten estrogeeni/progestiinihoito (valkoinen kalvopäällysteinen tabletti) 10 päivän ajan ja lopuksi estrogeenihoito (punainen kalvopäällysteinen tabletti) 6 päivän ajan. Säännöllinen poistovuoto endometriumista tulee tavallisesti punaisia tabletteja otettaessa.

Viimeisen punaisen tabletin jälkeen hoitoa jatketaan seuraavana päivänä uuden pakkauksen ensimmäisellä sinisellä tabletilla.

Trisekvens-hoito voidaan aloittaa minä tahansa päivänä naisille, jotka eivät vielä saa hormonikorvaushoitoa tai naisille, jotka siirtyvät Trisekvens-hoitoon hormonikorvaushoidossa käytettävästä jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteesta. Naisille, jotka siirtyvät toisesta jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Trisekvens-hoitoon, hoito aloitetaan aikaisemman hormonikorvaushoidon lopettamista seuraavana päivänä.

Vaihdevuosisoireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.4).

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, se tulee ottaa niin pian kuin mahdollista seuraavien 12 tunnin aikana. Jos aikaa on kulunut yli 12 tuntia, ottamatta jäänyt tabletti tulee hävittää. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumin liikakasvu
- Aiemmin sairastettu tai nykyinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai aiemmin esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Todettu tromboositaipumus (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos (ks. kohta 4.4))
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toimintakoe tulokset eivät ole normalisoituneet
- Todettu yliherkkyys valmisteeseen vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle
- Porfyria.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vaihdevuosisoireita hoidettaessa hormonikorvaushoito tulee aloittaa vain sellaisten oireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua. Riski-hyötysuhteen huolellinen arviointi tulee tehdä kaikissa tapauksissa ainakin kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatava hyöty ylittää riskin.

Näyttöä hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennen aikaisen menopaussin hoidossa on vähän. Koska absoluuttinen riskitaso nuoremmilla naisilla on kuitenkin pieni, hyöty-riski-tasapaino näillä naisilla saattaa olla edullisempi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on selvitettävä potilaan täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva sairaushistoria. Kliininen (mukaanlukien gynekologinen sisätutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät kunkin naisen yksilöllisen terveydentilan mukaan. Naisille tulee neuvoa, minkälaisista muutoksista rinnoissa tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. *Rintasyöpä* alla). Rintojen tutkimukset, joihin kuuluvat tarkoituksenmukaiset kuvantamismenetelmät, esim. mammografia, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti ja yksilön kliiniset tarpeet huomioiden.

#### Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut allamainittuja tautitiloja, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai vaikeutua Trisekvens-hoidon aikana. Tällaisia tautitiloja ovat erityisesti:

- Leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- Tromboembolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen periytyvyys rintasyövässä
- Korkea verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systeeminen lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumien liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi.

#### Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito tulee lopettaa, mikäli ilmenee vasta-aiheita sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Uusi migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen
- Raskaus.

#### Endometriumien liikakasvu ja syöpä

Endometriumin liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa naisilla, joilla on kohtu jäljellä, kun he käyttävät pelkkää estrogeenia pitkäjaksoisesti. Raportoitu endometriumsyövän riskin kasvu pelkkää estrogeenia käyttävillä naisilla vaihtelee kaksinkertaisesta kaksitoistakertaiseksi verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeenia. Riskin kasvu riippuu hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi pysyä kohonneena yli 10 vuotta.

Pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyvää suurentunutta riskiä voidaan ehkäistä lisäämällä hoitoon progestiini jaksottain vähintään 10–12 päiväksi kuukauden tai 28 päivän syklin aikana tai jatkuvana estrogeeni-progestiinihoitona naisille, joilla on kohtu jäljellä. Trisekvens-valmisteen progestiinihoidon kesto on 10 päivää.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina. Jos läpäisy- ja tiputteluvuoto jatkuu hoidon ensimmäisten kuukausien jälkeen, ilmaantuu hoidon jatkuessa tai jatkuu vielä hoidon lopettamisen jälkeen, sen syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

### Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö antaa viitteitä rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin kolmen vuoden käytön jälkeen.

Riski suurenee muutaman vuoden käytön jälkeen, mutta palautuu lähtötasolleen muutamassa (enintään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiivistä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaittavuutta mammografiakuvista.

### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

### Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3–3-kertainen riski laskimotromboemboolian (so. syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia) kehittymiselle. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on diagnosoituja trombofiliisiä sairauksia, on suurentunut laskimotromboosiriski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tätä riskiä ja on sen vuoksi vasta-aiheinen sellaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkittynyt immobilisaatio, liikalihavuus ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, SLE (systeeminen lupus erythematosus) ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboemboolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboemboolian estämiseksi tulee harkita. Jos elektiivistä leikkausta tiedetään seuraavan pitkittynyt immobilisaatio, suositellaan hormonikorvaushoidon keskeyttämistä väliaikaisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennenkuin potilas on täysin liikkeellä.

Naisille, joilla ei itsellään ole ollut laskimotromboembolioita, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut nuorena laskimotromboembolia, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun heille on tarkkaan kerrottu sen rajoituksista (vain osa tromboottisista häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla).

Hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on tromboottinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos häiriö on 'vakava' (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai puutosten yhdistelmä).

Hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhteen huolellinen arviointi on tarpeen naisille, jotka käyttävät pysyvästi veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä.

Jos laskimon tromboembolia kehittyi hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboemboolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

### Sepelvaltimotauti

Tutkittaessa estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvausvalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita suojasta sydäninfarktia vastaan naisilla, jotka käyttävät näitä valmisteita ja joilla on tai ei ole sepelvaltimotauti.

Suhteellinen riski sairastua sepelvaltimotautiin käytettäessä estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta on hieman suurentunut. Koska sepelvaltimotautiriski on voimakkaasti riippuvainen iästä, estrogeeni-progestiiniyhdistelmän käytöstä johtuvien sepelvaltimotaudin lisätapausten määrä on hyvin vähäinen terveillä naisilla, jotka ovat lähellä menopaussia, mutta määrä kasvaa varttuneemmalla iällä.

### Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteseen ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riskin suurentuminen. Tämä suhteellinen riski ei muutu iän myötä tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitovalmisteita, lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

### Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita, erityisesti naisilla, joilla angioedeema on perinnöllinen.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoin raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Kilpirauhashormonikorvaushoitoa saavien potilaiden kilpirauhasten toimintaa pitää tarkkailla säännöllisesti, kun he saavat hormonikorvaushoitoa, jotta varmistetaan, että kilpirauhashormoniarvot pysyvät hyväksyttävällä tasolla.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntyneeseen kiertoon mitattuna proteiiniin sidotusta jodista (PBI), S-tyroksiinin (S-T4; pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai S-trijodityroniinin (S-T3; radioimmunologinen määrittely) pitoisuuksista. T3-resiinin takaisinotto vähentyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, so. kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini ja seruloplasmiiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Hormonikorvausvalmisteiden käyttö ei paranna kognitiivisia toimintoja. On saatu joitain todisteita mahdollisesta dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka aloittivat jatkuvan yhdistelmähoiton tai pelkän estrogeenin 65-ikävuoden jälkeen

Trisekvens-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasipuutos (saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos) tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule ottaa tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Estrogeenien ja progestiinin metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metaboloivien entsyymien, erityisesti sytokromi P450-entsyymien, toimintaa. Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektioläkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi). Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, sitävastoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien ja progestiinin kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

Lääkeaineet, jotka inhiboivat maksan mikrosomaalisten lääkeaineita metabolisoivien entsyymien aktiivisuutta, esim. ketokonatsoli, saattavat lisätä Trisekvens-valmisteen vaikuttavien aineiden pitoisuuksia verenkierrossa.

Etinyyliestradiolia sisältävien, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden on osoitettu alentavan plasman lamotrigiini-pitoisuuksia merkittävästi, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Samanlainen yhteisvaikutus voi olla estradiolia sisältävän hormonikorvaushoitovalmisteen ja lamotrigiinin välillä. Sen vuoksi lamotrigiinin annostelua kohtausten estohoidossa voi olla tarpeen säätää.

Samanaikainen siklosporiinin anto voi nostaa siklosporiini-, kreatiniini- ja transaminaasipitoisuuksia veressä. Tämä johtuu siklosporiinin vähentyneestä maksametaboliasta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys**

##### Raskaus

Trisekvens-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Trisekvens-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Kliinisesti, tiedot rajoitetusta määrästä raskaustapauksia osoittavat noretisteronin aiheuttavan haittavaikutuksia sikiölle. Naispuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista havaittiin käytettäessä annoksia, jotka ovat suurempia kuin normaalisti käytetään suun kautta otettavien ehkäisy- ja hormonikorvaushoitovalmisteiden koostumuksissa.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeni-progestiinikombinaatiolle, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

#### Imetys

Trisekvens-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Trisekvens-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Kliiniset tutkimukset

Trisekvens-tablettien kliinisissä tutkimuksissa eniten raportoidut haittatapahtumat olivat verenvuoto emättimestä ja rintojen kipu/arkuus, joita raportoitiin noin 10–20 %:lla potilaista. Emättimen verenvuotoa esiintyi yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Rintojen kipu yleensä häviää muutaman hoitokuukauden jälkeen. Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittatapahtumat, joita esiintyi useammin Trisekvens-tabletteja tai muita samanlaisia hormonikorvausvalmisteita saavilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä, ja jotka yleisesti ottaen ovat mahdollisesti hoitoon liittyviä:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen ≥ 1/10</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000; &lt; 1/100</b>	<b>Harvinainen ≥ 1/10 000; &lt; 1/1 000</b>
<b>Infektiot</b>		Sukupuolielinten kandidoosi tai vaginiitti, ks. myös <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys, ks. myös <i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	
<b>Aineenvaihdunta- ja ravitsemus</b>		Nesteretentio, ks. myös <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Depressio tai depression vaikeutuminen	Hermostuneisuus	
<b>Hermosto</b>		Päänsärky, migreeni tai migreenin vaikeutuminen		
<b>Verisuonisto</b>			Pinnallinen tromboflebiitti	Keuhkoembolia, syvä tromboflebiitti
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Pahoinvointi, vatsakipu, vatsan	Ilmavaivat tai turvotuksen	



		pingotus tai epämukava olo	tunne vatsan alueella	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Alopesia, hirsutismi tai akne, kutina tai urtikaria	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Selkäkipu, jalkakrampit		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Rintojen kipu tai arkuus, epäsäännölliset kuukautiset tai menorragia	Rintojen turvotus tai suureneminen, kohdun fibroomat, niiden vaikeutumisen tai uudelleen esiintyminen	Endometriumin hyperplasia  Dysmenorrea, ks. myös <i>selkäkipu</i> kohdassa <i>Luusto, lihakset ja sidekudos ja vatsakipu</i> kohdassa <i>Ruoansulatuselimistö</i> )	
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Perifeerinen turvotus	Lääkkeen vai-kuttamattomuus	
<b>Tutkimukset</b>		Painonlisäys		

#### Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia, joiden syy-yhteys Trisekvens-hoitoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Nämä spontaanit haittavaikutusilmoitukset ovat hyvin harvinaisia (< 1/10 000, tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)):

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit): Endometriumsyöpä
- Immuunijärjestelmä: Yleistyneet yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen reaktio tai sokki)
- Psykkiset häiriöt: Unettomuus, levottomuus, libidon aleneminen tai lisääntyminen
- Hermosto: Huimaus, aivohalvaus
- Silmät: Näköhäiriöt
- Sydän: Sydäninfarkti
- Verisuonisto: Vaikeutunut verenpainetauti
- Ruoansulatuselimistö: Dyspepsia, oksentelu
- Maksa ja sappi: Sappirakon sairaus, sappikivitauti, sappikivitaudin vaikeutumisen tai uudelleen puhkeaminen
- Iho ja ihonalainen kudos: Seborrea, ihottuma, angioneuroottinen turvotus
- Sukupuolielimet ja rinnat: Endometriumin liikakasvu, vulvovaginaalinen kutina
- Tutkimukset: Painon lasku, verennpaineen nousu.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Iho ja ihonalaiset häiriöt: Alopesia, maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

#### Rintasyöpäriski

Rintasyöpäriskin on raportoitu lisääntyvän kaksinkertaiseksi naisilla, jotka ovat käyttäneet yhdistelmähormonikorvaushoitoa kauemmin kuin 5 vuotta.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten sairastumisriski on oleellisesti pienempi kuin yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa käyttävien.

Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Tulokset laajimmasta satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI-tutkimus) ja laajimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (Million Women Study, MWS-tutkimus) on esitetty alla:

#### Million Women Study – Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Lisätapauksia / 1 000 naista, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa / 5 vuotta*	Riskisuhde**	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

\* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä teollisuusmaissa.

\*\* Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio vaan kasvaa käytön keston myötä.

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

#### USA WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
<b>Pelkkä estrogeeni (CEE, hevosesta peräisin oleva konjugoitu estrogeeni)</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>Estrogeeni-progestiini (CEE + MPA, medroksiprogesteroniasetaatti)**</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

\* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurenemista.

\*\* Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin suurenemista. 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.

#### Endometriumsyövän riski

Endometriumsyövän riski on noin 5/1 000 naista, joilla on kohtu jäljellä ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisille, joilla on kohtu jäljellä, ei suositella pelkän estrogeenikorvaushoidon käyttöä, koska se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen, endometriumsyövän lisääntymisen riski epidemiologisissa tutkimuksissa vaihteli välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta 1 000:ta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 10–12 vuorokaudeksi jaksoa kohti voi estää riskin lisääntymisen. Million Women Study -tutkimuksessa 5 vuoden (jaksoittainen tai jatkuva)

yhdistelmähormonikorvaushoito ei lisännyt endometriumsyövän riskiä (RR 1,0 (0,8–1,2)). Trisekvens-valmisteen progestiinihoidon kesto on 10 päivää.

#### Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

#### Laskimotromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sellaisen ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään alla:

#### **WHI-tutkimukset – VTE:n lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)</b>
<b>Suun kautta otettu pelkkä estrogeeni*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Suun kautta otettu estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu.

#### Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman kohonnut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

#### Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen. Aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä (ks. kohta 4.4).

#### **WHI-tutkimukset yhdistettynä – iskeemisen aivohalvauksen\* lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta</b>
--------------------------	--	------------------------------	--

			<b>(95 % CI)</b>
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen seurauksena voi ilmetä pahoinvointia ja oksentelua. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet, ATC-koodi G03FB05.

Estradioli: Vaikuttava aine, synteettinen 17 $\beta$ -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli. Se korvaa menopaussissa olevien naisten estrogeenituotannon menetystä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Estrogeenit estävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Noretisteroniasetaatti: Synteettinen progestiini, jolla on progestiinin kaltaiset vaikutukset, luonnollinen naissukupuolihormoni. Koska estrogeenit edistävät endometriumien kasvua, pelkäästään estrogeenia annosteltaessa endometriumien liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää estrogeenista johtuvaa endometriumien liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

Vaihdevuosisoireet lievenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

93 %:lla naisista esiintyi säännöllistä kuukautisten kaltaista vuotoa, joka kesti keskimäärin 3–4 päivää.

Menopaussin aikaiseen estrogeenien puutokseen on liitetty lisääntynyt luun hajoaminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen. Suoja on tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalle tasolle kuin naisilla, jotka eivät saa hormonihoidtoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito pelkällä estrogeenilla tai estrogeeni-progestiinikombinaatiolla vähentää osteoporoottisia murtumia lonkassa, nikamissa ja muualla. Hormonikorvaushoito voi myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luun tiheys ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on rajoitetusti tietoa.

Luun mineraalipitoisuutta selvittämissä tutkimuksissa on osoitettu, että Trisekvens on tehokas estämään osteoporoosia postmenopausaalisilla naisilla. Kahden vuoden hoidon jälkeen luun mineraalipitoisuus selkärangassa oli lisääntynyt 5,14 %:lla ja lonkassa 3,21 %:lla.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Suun kautta otettuna mikrokiteisessä muodossa oleva 17 $\beta$ -estradioli imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Se käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Noin 44 pg/ml:n huippupitoisuus (vaihtelualue 30-53 pg/ml) plasmassa saavutetaan 6 tunnin kuluessa 2 mg:n estradioliannoksen ottamisesta. 17 $\beta$ -estradiolin puoliintumisaika on noin 18 tuntia. Se kiertää verenkierrossa sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %) ja vain noin 1-2 % on sitoutumattomana. 17 $\beta$ -estradioli metaboloituu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä ja johtaa vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaatit ja -glukuronidit. Estrogeenit erittyvät sappinesteeseen, hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto), ja eliminoituvat pääosin virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa.

Suun kautta otettuna noretisteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu noretisteroniksi. Se käy läpi ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Noretisteroni saavuttaa plasmassa noin 9 ng/ml:n huippupitoisuuden (vaihtelualue 6-11 ng/ml) 1 tunnin kuluessa 1 mg:n noretisteroniannoksen ottamisesta. Noretisteronin terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Noretisteroni sitoutuu SHBG:hen (36 %) ja albumiiniin (61 %). Tärkeimmät metaboliitit ovat 5 $\alpha$ -dihydro-noretisteronin ja tetrahydro-noretisteronin isomeerit, jotka erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteina.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu iäkkäillä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Estradiolin ja noretisteroniasetaatin toksisuusprofiilit ovat hyvin tunnettuja. Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole sellaista merkittävää tietoa lääkkeen määrääjälle, jota ei olisi esitetty tämän valmisteyhteenvetön muissa osissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tablettiydin (siniset, valkoiset ja punaiset tabletit):

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Hydroksipropyyliselluloosa

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Siniset tabletit: Hypromelloosi, talkki, titaanidioksidi (E171), indigokarmiini (E132) ja makrogoli 400.

Valkoiset tabletit: Hypromelloosi, triasetiini ja talkki.

Punaiset tabletit: Hypromelloosi, talkki, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä jääkaapissa. Pidä päiväyrirasia ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1 x 28 tai 3 x 28 tabletin päivyripakkaukset.

28 tabletin päivyriasia sisältää seuraavat kolme osaa:

- Pakkauksen runko on värillistä läpinäkymätöntä polypropyleeniä
- Renkaan muotoinen kansi on läpinäkyvää polystyreeniä
- Keskellä oleva pyörivä levy on värillistä läpinäkymätöntä polystyreeniä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

8424

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.1982  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.9.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.01.2016