

Trisequens® Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede blaue Filmtablette enthält:

Estradiol 2 mg als Estradiol-Hemihydrat.

Jede weiße Filmtablette enthält:

Estradiol 2 mg als Estradiol-Hemihydrat und Norethisteronacetat 1 mg.

Jede rote Filmtablette enthält:

Estradiol 1 mg als Estradiol-Hemihydrat.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

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

Weißer, bikonvexer Filmtablette mit der Gravur NOVO 281. Durchmesser: 6 mm.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) von Estrogenmangelsymptomen bei nicht hysterektomierten Frauen.
 - 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.
- Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzt vor.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Trisequens® ist ein kontinuierlich sequentielles Präparat zur HRT. Das Estrogen wird kontinuierlich verabreicht. Das Gestagen wird üblicherweise 10 Tage jedes 28-tägigen Zyklus in sequentieller Art dazu verabreicht. Es wird täglich etwa zur selben Zeit eine Filmtablette eingenommen, und zwar in der angegebenen Reihenfolge: Estrogen (blaue Filmtablette) für 12 Tage, gefolgt von 10 Tagen Estrogen/Gestagen (weiße Filmtablette) und 6 Tagen Estrogen (rote Filmtablette). Während der roten Tablettenphase 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 mit Amenorrhoe ohne bisherige Hormonsubstitution oder von Frauen mit irregulären Blutungen 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 sequentielle Therapie verabreicht bekommen haben oder Frauen, die noch ihre Monatsblutung haben, wird mit der Einnahme von Trisequens® Filmtabletten am 5. Tag der Periode begonnen.

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

Ein Wechsel zu einem höher dosierten Kombinationspräparat kann angezeigt sein, wenn nach dreimonatiger Behandlung keine ausreichende Besserung der Symptome erzielt werden kann.

Würde von der Patientin die Einnahme einer Filmtablette vergessen, so wird diese nicht zusätzlich zur nächsten eingenommen. Das Vergessen einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese
- Bestehende oder vermutete estrogenabhängige maligne Tumore (z.B. Endometriumkarzinom)
- Diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutung
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Vorangegangene idiopathische oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder kürzlich aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankung (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder einem der 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.

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 einzelnen Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe "Brustkrebs" weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtigen üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern

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

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose
- Thromboembolische Erkrankungen in der Anamnese oder Risikofaktoren hierfür (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Mammakarzinom 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 Abbruch der Therapie

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- erstmaliges Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie

Das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms ist erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Die zusätzliche Gabe eines Gestagens bei nicht hysterektomierten Frauen über mindestens 10 Tage pro Zyklus verringert dieses Risiko stark.

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

Brustkrebs

Aus einer randomisierten Placebo-kontrollierten Untersuchung, der Women's Health Initiative Study (WHI), und epidemiologischen Studien, einschließlich der Million Women Study (MWS), geht ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für Frauen hervor, die über einige Jahre Estrogene, Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon als HRT anwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei allen HRT zeigt sich innerhalb von einigen Anwendungsjahren ein erhöhtes Risiko und nimmt mit der Dauer der Einnahme zu, kehrt jedoch nach Abbruch der Behandlung innerhalb von einigen (längstens fünf) Jahren zum Ausgangswert zurück.

In der MWS war das relative Brustkrebsrisiko mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) oder Estradiol (E2) bei Zusatz eines Gestagens – sequentiell oder kontinuierlich verabreicht – größer, und unabhängig von der Art des Gestagens. Es war kein Unterschied im Risiko zwischen den verschiedenen Anwendungsarten ersichtlich.

In der WHI-Studie kam es unter dem verwendeten Produkt aus kontinuierlich kombinierten konjugierten equinen Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat (CEE + MPA) zu Brustkrebsfällen, die im Vergleich zu Placebo in ihrer Ausdehnung etwas größer waren und häufiger lokale Lymphknotenmetastasen bildeten.

HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem höheren relativen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie und in epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich ein 2 bis 3fach erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen einer HRT gegenüber Nicht-Anwenderinnen. Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Nicht-Anwenderinnen in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 – 59 Jahren auftreten und 8 Fälle in der Altersgruppe von 60 – 69 Jahren. Unter 1000

gesunden Frauen, die Arzneimittel zur HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, treten nach dieser Schätzung zusätzlich 2 bis 6 (bester Schätzwert = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 – 59 Jahren auf und 5 bis 15 Fälle (bester Schätzwert = 9) in der Altersgruppe von 60 – 69 Jahren. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt.

Allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine VTE sind: VTE in der Eigen- oder Familienanamnese, erheblicher Adipositas (BMI >30 kg/m²) und systemischer Lupus erythematosus (SLE). Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.

Patientinnen mit anamnestisch bekannter VTE oder Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. HRT kann dieses Risiko erhöhen. Um eine Thromboseneigung auszuschließen, ist zu untersuchen, ob in der Eigen- oder Familienanamnese wiederholt Thromboembolien oder Spontanabortus vorgekommen sind.

Bis zur genauen Abklärung der thrombophilen Faktoren oder bis zur Einleitung einer gerinnungshemmenden Therapie ist eine HRT bei solchen Patientinnen kontraindiziert.

Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT vorzunehmen. Das Risiko für venöse Thromboembolien kann durch längere Immobilisation, schwerere Verletzungen oder große operative Eingriffe vorübergehend erhöht sein. Wie bei allen postoperativen Patienten ist prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen größte Bedeutung beizumessen. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, insbesondere bei Eingriffen im Abdomen oder bei orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten, soll eine vorübergehende Unterbrechung der HRT soweit möglich vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff in Betracht gezogen werden. Die Behandlung soll erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.

Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn Symptome einer VTE auftreten. Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z.B.: schmerzhaftes Anschwellen eines Beins, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen kardiovaskulären Nutzen einer kontinuierlich kombinierten HRT mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat (MPA). Zwei große klinische Studien (WHI und HERS, d.h. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität im ersten Jahr der Anwendung und insgesamt keinen Nutzen. Für andere Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie gibt es nur begrenzte Daten von randomisierten kontrollierten klinischen Studien, die Auswirkungen in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität untersuchen. Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auch auf andere HRT-Arzneimittel übertragen werden können.

Schlaganfall

In einer großen randomisierten klinischen Studie (WHI-Studie) wurde als sekundärer Befund ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall bei gesunden Frauen während einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat gefunden. Es wird geschätzt, dass bei 1000 Frauen, die keine Arzneimittel zur HRT anwenden, in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von Schlaganfall in der Altersgruppe von 50 – 59 Jahren auftreten und 11 Fälle in der Altersgruppe von 60 – 69 Jahren. Bei 1000 Frauen, die konjugierte Estrogene und Medroxyprogesteronacetat 5 Jahre lang anwenden, beträgt demnach die Anzahl der zusätzlichen Fälle von Schlaganfall im Alter von 50 – 59 Jahren 0 bis 3 (bester Schätzwert = 1) und im Alter zwischen 60 und 69 Jahren 1 bis 9 (bester Schätzwert = 4). Es ist nicht bekannt, ob dieses erhöhte Risiko auch mit anderen HRT-Arzneimitteln assoziiert ist.

Ovarialkarzinom

Sowohl die Behandlung mit Estrogen allein als auch die mit Estrogen plus Gestagen über mindestens 5 bis 10 Jahre war in einigen epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Risiko für Eierstockkrebs verbunden.

Sonstige Erkrankungen

Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz sind engmaschig zu beobachten, da zu erwarten ist, dass der Spiegel zirkulierender Wirkstoffe von Trisequens® Filmtabletten erhöht ist.

Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyceridämie sollen während einer Estrogensatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogen- oder Gestagen-therapie massiv erhöhte Plasmatriglyceridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.

Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierenden 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-Aufnahme 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 Hormone bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-1-Antitrypsin, Caeruloplasmin).

Es gibt keine schlüssigen Beweise für die Verbesserung der kognitiven Funktion. Es gibt einige Beweise aus der WHI-Studie für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit der Behandlung mit kontinuierlich kombinierten CEE + MPA beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Befunde für jüngere postmenopausale Frauen oder andere HRT-Produkte zutreffen.

Trisequens® Tabletten enthalten Lactose Monohydrat. Patienten mit seltener angeborener Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Lapp-Lactase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Abbau der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Gabe von enzyminduzierenden Substanzen, speziell Cytochrom-P450-Enzyme wie Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antifaktiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz), verstärkt werden.

Ritonavir und Nelfinavir, beide bekanntermaßen starke Inhibitoren, zeigen auch Leberenzyminduzierende Eigenschaften, wenn sie gemeinsam mit Steroidhormonen verabreicht werden.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können die Metabolisierung von Estrogenen- und Gestagenen induzieren.

Klinisch kann sich ein beschleunigter Abbau von Estrogenen und Gestagenen in einer herabgesetzten Wirkung und in einem veränderten uterinen Blutungsprofil bemerkbar machen.

Arzneimittel, die die Aktivität von metabolisierenden Enzyme hemmen, wie z.B. Ketoconazol, können die Plasmaspiegel der Wirkstoffe von Trisequens® erhöhen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Trisequens® Filmtabletten sind während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn unter der Behandlung mit Trisequens® Filmtabletten eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden.

Daten über eine begrenzte Anzahl von Expositionen in der Schwangerschaft zeigen unerwünschte Wirkungen von Norethisteron beim Fötus.

Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die Hormonsubstitutionstherapie üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Föten berichtet. Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Estrogenen + Gestagenen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

Stillzeit

Trisequens® Filmtabletten sind während der Stillzeit nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen... Trisequens® Filmtabletten haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Erfahrungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen waren Vaginalblutungen und Schmerzen bzw. Spannungsgefühl in der Brust (bei 10 – 20% der Patientinnen). Vaginalblutungen treten meist in den ersten Monaten der Behandlung auf, Brustschmerzen verschwinden üblicherweise nach den ersten Monaten wieder.

Alle unerwünschten Nebenwirkungen mit häufigerem Auftreten, verglichen zwischen Patientinnen, die mit Trisequens® Filmtabletten und solchen, die mit Placebo behandelt wurden, und die in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Behandlung stehen, sind im Folgenden beschrieben.

sehr häufig >1/10	häufig >1/100; <1/10	gelegentlich >1/1000; <1/100	selten >1/10000; <1/1000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
	Genitale Candidiasis oder Vaginitis, siehe auch Fortpflanzungsorgane und Brust		
Erkrankungen des Immunsystems			
		Hypersensibilität, siehe auch Haut und subkutanes Gewebe	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
	Flüssigkeitsretention, siehe auch Andere Erkrankungen		
Psychiatrische Erkrankungen			
	Depressionen oder Verschlechterung von Depressionen	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems			
	Kopfschmerzen, Migräne oder Verschlechterung von Migräne		
Gefäßerkrankungen			
		oberflächliche Thrombophlebitis	Lungenembolie, tiefe Thrombophlebitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
	Übelkeit Bauchschmerzen Blähungen oder Unwohlsein	Flatulenz oder Völlegefühl	

sehr häufig >1/10	häufig >1/100; <1/10	gelegentlich >1/1000; <1/100	selten >1/10000; <1/1000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
		Alopezie, Hirsutismus oder Akne, Pruritus oder Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenkrankungen			
	Rückenschmerzen Krämpfe in den Beinen		
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 und Bauchschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
	Periphere Ödeme	Verschlechtertes therapeutisches Ansprechen	
Untersuchungen			
	Gewichtszunahme		

Brustkrebs

Laut zahlreicher epidemiologischer Studien und einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative (WHI), erhöht sich bei Frauen, die eine HRT erhalten oder in naher Vergangenheit erhalten haben, das Brustkrebsrisiko insgesamt mit zunehmender Dauer der HRT-Anwendung. Für die HRT mit Estrogen-Monopräparaten sind die Schätzungen des relativen Risikos (RR) aus einer Re-Analyse von Originaldaten aus 51 epidemiologischen Studien (bei denen >80% der Hormonsubstitutionstherapien aus Estrogen-Monopräparaten bestand) und aus der epidemiologischen Million Women Study (MWS) mit 1,35 (95% KI: 1,21 – 1,49) bzw. 1,30 (95% KI: 1,21 – 1,40) ähnlich.

Für eine kombinierte HRT aus Estrogen plus Gestagen wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien ein höheres Gesamtrisiko für Brustkrebs als mit Estrogen allein ermittelt.

In der MWS wurde berichtet, dass im Vergleich zu Frauen, die nie eine HRT erhalten hatten, die Verwendung verschiedener Arten von Estrogen-Gestagen-Kombinationen zur HRT ein höheres Brustkrebsrisiko mit sich brachte (RR = 2,00, 95% KI: 1,88 – 2,12) als die Verwendung von Estrogen allein (RR = 1,30, 95% KI: 1,21 – 1,40) oder die Verwendung von Tibolon (RR = 1,45, 95% KI: 1,25 – 1,68).

Die WHI-Studie ergab eine Risikoschätzung von 1,24 (95% KI: 1,01 – 1,54) nach 5,6-jähriger Anwendung einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) bei allen Anwenderinnen gegenüber Placebo.

Die absoluten, auf der Grundlage der MWS- und WHI-Studie berechneten Risiken sind nachfolgend dargestellt:

In der MWS wird anhand der bekannten durchschnittlichen Inzidenz von Brustkrebs in Industriestaaten geschätzt, dass:

- bei ca. 32 von 1000 Frauen, die keine HRT erhalten, im Alter zwischen 50 und 64 Jahren Brustkrebs diagnostiziert wird
- unter 1000 Frauen, die aktuell oder in jüngerer Vergangenheit eine HRT erhalten haben, die Zahl der zusätzlichen Fälle sich im entsprechenden Altersabschnitt folgendermaßen ergibt:

- Für Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie zur HRT:
 - zwischen 0 und 3 (beste Schätzung = 1,5) bei 5jähriger Anwendung
 - zwischen 3 und 7 (beste Schätzung = 5) bei 10jähriger Anwendung.
- Für Anwenderinnen einer Kombinations-HRT aus Estrogen plus Gestagen:
 - zwischen 5 und 7 (beste Schätzung = 6) bei 5jähriger Anwendung
 - zwischen 18 und 20 (beste Schätzung = 19) bei 10jähriger Anwendung.

Laut Schätzung der WHI-Studie treten nach 5,6jähriger Beobachtung von Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren zusätzlich 8 Fälle von invasivem Brustkrebs pro 10.000 Frauenjahre aufgrund einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) auf.

Nach den Berechnungen der Studiendaten gelangt man zu folgenden Schätzungen:

- Unter 1000 Frauen in der Placebogruppe
 - werden in 5 Jahren ca. 16 Fälle von invasivem Brustkrebs diagnostiziert.
- Unter 1000 Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT verwendeten (CEE + MPA), liegt die Zahl der zusätzlichen Fälle
 - bei 5-jähriger Anwendung zwischen 0 und 9 (beste Schätzung = 4).

Die Zahl der zusätzlichen Fälle von Brustkrebs bei Frauen, die eine HRT anwenden, ist im Wesentlichen bei allen Frauen, die eine HRT beginnen, vergleichbar, unabhängig davon, in welchem Alter die Therapie begonnen wurde (zwischen 45 und 65 Jahren) (siehe Abschnitt 4.4).

Endometriumkarzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus erhöht sich das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms mit zunehmender Dauer der Anwendung einer Estrogen-Monotherapie. Gemäß den Daten aus epidemiologischen Studien besagt die beste Risikoschätzung, dass bei Frauen, die keine HRT anwenden, bei ca. 5 von 1000 im Alter von 50 bis 65 Jahren ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wird. In Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Estrogenosis erhöht sich das Risiko eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um das 2 bis 12fache gegenüber Nichtanwenderinnen. Durch Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie reduziert sich dieses erhöhte Risiko weitgehend.

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® Filmtabletten. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr niedrig: (<1/10.000 Patientinnenjahre).

- Benigne und maligne neoplastische Veränderungen (inkl. Zysten und Polypen): Endometriumkarzinom
- Psychiatrische Erkrankungen: Insomnia, Angstzustände, Veränderungen der Libido
- Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel, Schlaganfall
- Sehstörungen
- Verschlechterung von Bluthochdruck
- Myokardinfarkt
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Dyspepsie, Erbrechen
- Hepatobiliäre Erkrankungen: Gallenblasenerkrankung, Cholelithiasis, Verschlechterung oder Wiederauftreten einer Cholelithiasis,
- Erkrankungen der Haut und subkutaner Gewebe: Seborrhoe, Hautausschlag, angioneurotisches Ödem
- Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane: Vulvovaginalpruritus
- Beobachtungen: Gewichtsabnahme, erhöhter Blutdruck

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit anderer Estrogen-Gestagen-Behandlung beobachtet:

- Erkrankungen der Haut und subkutaner Gewebe: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.
- Mögliche Demenz (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC Code G03F B05

Estrogen und Gestagen, sequentielle Kombination zur kontinuierlichen Behandlung

Estradiol: Der Wirkstoff ist ein synthetisches 17 β -Estradiol, das chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Estradiol identisch ist. Es ergänzt die bei menopausalen Frauen nachlassende körpereigene Estrogenproduktion und lindert menopausale Symptome.

Estrogene beugen dem Verlust von Knochenmasse nach der Menopause oder einer Ovarrektomie vor.

Norethisteronacetat: Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Estrogengabe das Risiko für eine Endometriumhyperplasie bzw. Karzinomentstehung. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens kann das estrogeninduzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen weitgehend reduzieren.

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wird in den ersten Wochen der Behandlung erreicht werden.

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

Der Estrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse. Die Wirkung von Estrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar solange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder 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 gesunde 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.

Die Wirkung von Trisequens® auf die Knochenmineraldichte und damit Prävention der Osteoporose wurde in großen Studien gezeigt. Bei postmenopausalen Frauen konnte nach 2 Jahren Behandlung die Knochenmineraldichte in der Wirbelsäule um 5,14% und in der Hüfte um 3,21% gesteigert werden.

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 einer Tablette Trisequens® 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, Katecholestrogene und verschiedene Estrogensulfate und Glukuronide gebildet. Estrogene werden z.T. 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 9 ng/ml (im

Bereich von 6 – 11 ng/ml) erreicht. NET hat eine terminale Plasmahalbwertszeit von 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 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

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Blaue Tabletten: Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Indigo-Karmin (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. Lichtschutz erforderlich, Arzneimittel daher in der Außenverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 28 Filmtabletten und 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk Pharma, Wien.

8. Zulassungsnummer: 16.893

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 26. März 1981 / 26. September 2006.

10. Stand der Information: Juli 2009.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.