**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trisequensapvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena zilā apvalkotā tablete satur: 2 mg estradiola (*estradiolum*) hemihidrāta veidā.

Viena baltā apvalkotā tablete satur: 2 mg estradiola (hemihidrāta veidā) un 1 mg noretisterona acetāta (*norethisteroni acetas*).

Viena sarkanā apvalkotā tablete satur: 1 mg estradiola (hemihidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra sarkanā apvalkotā tablete satur 37,3 mg laktozes monohidrāta.

Katra baltā apvalkotā tablete satur 36,3 mg laktozes monohidrāta.

Katra zilā apvalkotā tablete satur 36,8 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Zilas, apvalkotas, abpusēji izliektas tabletes ar iespiedumu NOVO 280. Diametrs: 6 mm.

Baltas, apvalkotas, abpusēji izliektas tabletes ar iespiedumu NOVO 281. Diametrs: 6 mm.

Sarkanas, apvalkotas, abpusēji izliektas tabletes ar iespiedumu NOVO 282. Diametrs: 6 mm.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Hormonu aizstājterapija (HAT) estrogēnu deficīta simptomu novēršanai pēcmenopauzes periodā sievietēm, kurām kopš pēdējām mēnešreizēm pagājuši vismaz 6 mēneši.

Osteoporozes profilakse sievietēm pēcmenopauzes periodā ar augstu kaulu lūzumu risku, kuras nepanes vai kurām ir kontrindicētas citas zāles, ko lieto osteoporozes profilaksei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieredze par 65 gadiem vecāku sieviešu ārstēšanā ir ierobežota.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Trisequens ir nepārtraukti lietojams, sekvenciāls HAT preparāts. Estrogēns tiek lietots nepārtraukti. Katrā 28 dienu ciklā 10 dienas tiek pievienots progestagēns pēc sekvences shēmas.

Tablete jālieto iekšķīgi reizi dienā bez pārtraukuma, vēlams katru dienu vienā un tajā pašā laikā, sākot ar estrogēna terapiju (zilā apvalkotā tablete) 12 dienas, turpinot ar estrogēna-progestagēna terapiju (baltā apvalkotā tablete) 10 dienas un 6 dienas estrogēna terapiju (sarkanā apvalkotā tablete). Parasti sarkanās tabletes lietošanas fāzē tiek izraisīta regulāra endometrija atslāņošanās.

Nākamajā dienā pēc pēdējās sarkanās tabletes lietošanas terapija jāturpina ar pirmo zilo tableti no jauna iepakojuma.

Sievietēm, kuras nelieto HAT, vai sievietēm, kuras pāriet no cita nepārtraukti lietojama kombinēta HAT preparāta, ārstēšanu ar Trisequensvar sākt jebkurā piemērotā dienā. Ja sieviete pāriet no citas sekvenciālas HAT shēmas, ārstēšana jāsāk nākamajā dienā pēc tam, kad pabeigta iepriekšējā terapija.

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai jālieto mazākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laika periodu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja paciente ir aizmirsusi lietot tableti, tā jālieto pēc iespējas ātrāk nākamo 12 stundu laikā. Ja ir pagājušas vairāk kā 12 stundas, šī tablete jāiznīcina. Devas izlaišana var palielināt starpmenstruālas asiņošanas un smērējošu izdalījumu rašanās iespēju.

**4.3. Kontrindikācijas**

– Diagnosticēts krūts vēzis, aizdomas par to vai krūts vēzis anamnēzē.

– Diagnosticēts estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs, aizdomas par to vai estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs anamnēzē (piemēram, endometrija vēzis).

– Nezināmas etioloģijas asiņošana no dzimumceļiem.

– Neārstēta endometrija hiperplāzija.

– Agrāk bijusi vai pašreiz esoša venozā trombembolija (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).

– Akūta vai pārciesta arteriāla trombemboliska slimība (piemēram, stenokardija, miokarda infarkts).

- Zināmi trombofīliski traucējumi (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)).

– Akūta aknu slimība vai aknu slimība anamnēzē, kamēr aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies.

– Zināma paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām.

– Porfīrija.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai HAT drīkst uzsākt tikai tad, ja šie simptomi nelabvēlīgi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvums un HAT drīkst turpināt tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsver risku.

Pierādījumi par risku, kas saistīts ar HAT priekšlaicīgas menopauzes ārstēšanā, ir ierobežoti tādēļ, ka ir zems absolūtā riska līmenis jaunākām sievietēm, tomēr, riska un ieguvuma attiecība šīm sievietēm var būt vairāk labvēlīga nekā vecākām sievietēm.

## Medicīniski izmeklējumi/novērošana

Pirmo reizi uzsākot vai atkārtoti sākot lietot HAT, jāievāc pilnīga individuālā un ģimenes anamnēze, kā arī jāveic pilnīga (arī iegurņa orgānu un krūšu) izmeklēšana, ņemot vērā kontrindikācijas un brīdinājumus. Terapijas laikā ieteicams veikt periodiskas veselības pārbaudes, kuru biežums un veids individuāli jāpielāgo katrai sievietei. Sievietei jāiesaka ziņot savam ārstam vai medicīnas māsai par jebkurām ievērotām pārmaiņām krūtīs (skatīt tālāk „Krūts vēzis”). Izmeklējumi, arī atbilstoši attēldiagnostikas izmeklējumi, piemēram, mammogrāfija, jāveic atbilstoši šobrīd atzītai izmeklēšanas praksei un individuāli pieskaņojot tos pacientes klīniskajām vajadzībām.

Gadījumi, kad nepieciešama uzraudzība

Ja ir kāds no turpmāk minētajiem gadījumiem, tas bijis iepriekš un/vai paasinājies grūtniecības vai iepriekš veiktas hormonterapijas laikā, paciente rūpīgi jānovēro. Jāņem vērā, ka šie gadījumi Trisequens lietošanas laikā var atkārtoties vai paasināties, īpaši:

− leiomioma (dzemdes fibroīdi) vai endometrioze,

− trombembolisku traucējumu riska faktori (skatīt tālāk),

− estrogēnatkarīgu audzēju riska faktori, piemēram, krūts vēzis pirmās pakāpes radiniecei,

− hipertensija,

− aknu darbības traucējumi (piemēram, aknu adenoma),

− cukura diabēts ar vai bez asinsvadu komplikācijām,

− žultsakmeņu slimība,

− migrēna vai (stipras) galvassāpes,

− sistēmiskā sarkanā vilkēde,

− endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt tālāk),

− epilepsija,

− bronhiālā astma,

− otoskleroze.

Iemesli tūlītējai terapijas pārtraukšanai

Terapija jāpārtrauc, ja tiek atklāta kontrindikācija, kā arī šādos gadījumos:

− dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās,

− nozīmīga asinsspiediena paaugstināšanās,

− agrāk nebijušas migrēnas tipa galvassāpes,

− grūtniecība.

## Endometrija hiperplāzija un karcinoma

Sievietēm ar saglabātu dzemdi endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks ir paaugstināts, ja ilgstoši tiek lietoti tikai estrogēni. Ziņotais endometrija vēža riska palielinājums tikai estrogēna lietotājām ir no 2 līdz 12 reizēm lielāks nekā nelietotājām – atkarībā no ārstēšanas ilguma un estrogēnu devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas risks var saglabāties palielināts vairāk kā 10 gadus.

Sievietēm ar neizoperētu dzemdi pārmērīgais risks, kas saistīts ar tikai estrogēnu saturošu HAT, tiek novērsts, cikliski pievienojot progestagēnu vismaz 12 vai vairāk dienas mēnesī/28 dienu ciklā vai arī lietojot pastāvīgu kombinētu estrogēna-progestagēna terapiju.

Pirmajos terapijas mēnešos var būt starpmenstruāla asiņošana un smērējoši izdalījumi. Ja starpmenstruāla asiņošana vai smērējoši izdalījumi turpinās pēc pirmajiem ārstēšanas mēnešiem, rodas, kad terapija lietota jau ilgāku laiku, vai turpinās pēc terapijas pārtraukšanas, jāveic izmeklēšana, kas varētu iekļaut endometrija biopsiju, lai izslēgtu ļaundabīga endometrija audzēja iespējamību.

## Krūts vēzis

Vispārēji pierādījumi uzrāda paaugstinātu krūts vēža risku sievietēm, kuras lieto kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas zāles vai tikai estrogēnu saturošu HAT, un risks ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma.

Randomizētā, ar placebo kontrolētā Sieviešu veselības iniciatīvas (*Women’s Health Initiative study - WHI)* pētījumā un prospektīvu epidemioloģisko pētījumu metaanalīzē konsekventi konstatēts, ka sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēnu-progestagēnu HAT, ir paaugstināts krūts vēža risks, kas izpaužas pēc apmēram 3 (1-4) gadiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rezultāti no lielas metaanalīzes uzrāda, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas papildu risks laika gaitā samazinās, un laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu sākotnējo riska līmeni, ir atkarīgs no iepriekšējās HAT lietošanas ilguma. Ja HAT tika lietota ilgāk nekā 5 gadus, risks var saglabāties 10 gadus vai ilgāk.

HAT, īpaši kombinēta estrogēnu-progestagēnu terapija, palielina mammogrāfisko attēlu blīvumu, kas var nelabvēlīgi ietekmēt krūts vēža radioloģisko atklāšanu.

Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir novērojams daudz retāk nekā krūts vēzis. Epidemioloģiskie pierādījumi no plašas metaanalīzes liecina, ka sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu saturošu vai kombinētu estrogēnu un progesteronu saturošu HAT, ir nedaudz paaugstinātu risks, kas izpaužas terapijas 5 gadu laikā un pēc terapijas pārtraukšanas laika gaitā mazinās. Daži citi pētījumi, to vidū WHI pētījums, liecina, ka kombinētas HAT lietošana var būt saistīta ar līdzīgu vai nedaudz mazāku risku (skatīt 4.8 apakšpunktu).

## Venozā trombembolija

HAT saistīta ar 1,3 – 3 reizes lielāku venozās trombembolijas (VTE), piemēram, dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, rašanās relatīvo risku. Lielāka VTE rašanās iespējamība ir HAT lietošanas pirmajā gadā nekā vēlāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientēm ar zināmiem trombofīliskiem traucējumiem ir palielināts VTE risks, un HAT var šo risku palielināt. Tāpēc HAT šīm pacientēm ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vispāratzīti VTE riska faktori ir estrogēnu lietošana, lielāks vecums, liela operācija, ilgstoša imobilizācija, palielināts svars (ĶMI > 30 kg/m2), grūtniecība/pēcdzemdību periods, sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV) un vēzis. Nav vienota viedokļa par varikozu vēnu nozīmi VTE.

Tāpat kā visiem pacientiem, pēc operācijas jāapsver VTE profilakses pasākumu veikšana. Ja pēc plānveida operācijām nepieciešama ilgstoša imobilizācija, 4 – 6 nedēļas pirms operācijas ieteicams uz laiku pārtraukt HAT lietošanu. Terapiju nedrīkst atsākt, pirms sieviete nav pilnībā atguvusi spēju kustēties.

Sievietēm, kurām pašām nav bijusi VTE, bet VTE bijusi jaunos gados kādam pirmās pakāpes radiniekam, var piedāvāt skrīningu pēc uzmanīgas informēšanas par tā nepilnībām (skrīningā tiek atklāta tikai daļa no trombofīliskajiem gadījumiem).

Ja tiek atklāts trombofīlisks traucējums, kas atšķiras no VTE gadījuma ģimenes locekļiem, vai ja gadījums ir „smags” (piemēram, antitrombīna, S proteīna vai C proteīna deficīts vai defektu kombinācija), HAT ir kontrindicēta.

Sievietēm, kuras jau pastāvīgi saņem ārstēšanu ar antikoagulantiem, rūpīgi jāapsver HAT lietošanas sniegtais guvums un risks.

Ja VTE rodas pēc terapijas uzsākšanas, zāļu lietošana jāpārtrauc. Pacientēm jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu, ja rodas aizdomas par iespējamiem trombembolijas simptomiem (piemēram, sāpīgs pietūkums kājās, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkums).

Koronārā sirds slimība (KSS)

Randomizētos, kontrolētos pētījumos nav iegūti nekādi pierādījumi par kombinētas estrogēna-progestagēna vai tikai estrogēnu saturošas HAT lietošanas radītu aizsardzību pret miokarda infarktu sievietēm, kurām vai nu ir KSS, vai tās nav.

Relatīvais KSS risks kombinētas estrogēna-progestagēna HAT lietošanas gadījumā ir nedaudz palielināts. Sākotnējais absolūtais KSS risks ir stipri atkarīgs no vecuma, tāpēc papildu KSS gadījumu skaits estrogēna-progestagēna lietošanas dēļ veselām sievietēm, kurām tuvojas menopauze, ir ļoti mazs, taču ar vecumu tas palielināsies.

Išēmisks insults

Kombinēta estrogēna-progestagēna un tikai estrogēna terapija ir saistīta pat ar 1,5 reizes lielāku išēmiska insulta risku. Relatīvais risks nemainās ar vecumu vai laiku pēc menopauzes. Taču sākotnējais insulta risks ir stipri atkarīgs no vecuma, un kopējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, ar vecumu palielināsies (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Citi gadījumi

Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi organismā, tādēļ rūpīgi jānovēro pacientes ar nieru un sirdsdarbības traucējumiem.

Sievietes ar iepriekš pastāvošu hipertrigliceridēmiju estrogēnu aizstājterapijas vai hormonu aizstājterapijas laikā rūpīgi jānovēro, jo retos gadījumos šādā situācijā estrogēnu terapijas laikā novērota ievērojami palielināta triglicerīdu koncentrācija serumā, kā rezultātā radies pankreatīts.

Pacientēm, kurām nepieciešama vairogdziedzera hormonu aizstājterapija, HAT laikā regulāri jāpārbauda vairogdziedzera darbība, lai nodrošinātu, ka vairogdziedzera hormonu līmenis saglabājas pieņemamās robežās.

Eksogēnie estrogēni var izraisīt vai pastiprināt iedzimtas vai iegūtas angioedēmas simptomus.

Estrogēni paaugstina tiroīdsaistošā globulīna (TSG) līmeni, kas paaugstina cirkulējošo kopējo vairogdziedzera hormonu daudzumu, nosakot pēc olbaltumiem saistītā joda (OSJ), T4 līmeni (nosakot ar kolonnas vai radioimunoloģisko testu) vai T3 līmeni (nosakot ar radioimunoloģisko testu). T3 rezīnu saistīšana samazinās, kas liecina par paaugstināto TSG līmeni. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācija nemainās. Serumā var būt paaugstināts citu saistošo olbaltumu līmenis, t. i., kortikoīdus saistošā globulīna (KSG), dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG), kas izraisa attiecīgi cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumhormonu daudzuma palielināšanos. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācija nemainās. Var paaugstināties citu plazmas olbaltumu (angiotenzinogēna/renīna substrāta, alfa-I-antitripsīna un ceruloplazmīna) līmenis.

HAT lietošana neuzlabo kognitīvās funkcijas. Iegūti pierādījumi par palielinātu iespējamas demences risku sievietēm, kuras sākušas nepārtraukti lietot kombinētu vai tikai estrogēnu saturošu HAT preparātu lietošanu pēc 65 gadu vecuma.

ALAT līmeņa paaugstināšanās

Klīnisko pētījumu laikā pacientēm, kurām C hepatīta vīrusa (CHV) infekcija tika ārstēta ar noteiktām aktīvo vielu kombinācijām (ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar vai bez dasabuvīra), ALAT līmeņa paaugstināšanās tika novērota daudz biežāk sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, kombinētos hormonālās kontracepcijas līdzekļus (KHKL) nekā sievietēm, kuras tika ārstētas tikai ar pretvīrusu aktīvajām vielām (tai skaitā paaugstināšanās gadījumi līdz pat piecām reizēm virs normas augšējā līmeņa). Papildus, arī starp pacientēm, kuri tika ārstētas ar glekaprevīru/pibrentasvīru, tika novērota ALAT līmeņa paaugstināšanās sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram KHKL. Pretēji tam, citu estrogēnu (sevišķi estradiola un estradiola valerāta) lietošana neizraisīja biežāku transamināžu līmeņa paaugstināšanos, kā pacientēm, kuras nesaņēma estrogēnu terapiju. Tomēr, ierobežotā sieviešu skaita dēļ, kuras lietoja citas šāda veida estrogēnus saturošas zāles kopā ar kādu no iepriekš minētajām aktīvo vielu kombinācijām, jāievēro piesardzība. Skatīt 4.5. apakšpunktu.

Trisequens tabletes satur laktozes monohidrātu.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes

deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Estrogēnu un progestagēnu metabolismu var pastiprināt vienlaikus lietotas zāles, kas inducē zāles metabolizējošos enzīmus, īpaši citohroma P450 enzīmus, piemēram, meprobamāts, fenilbutazons, pretkrampju līdzekļi (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns un karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns, efavirenzs). Lai gan zināms, ka ritonavīrs, nelfinavīrs un telaprevīrs ir spēcīgi inhibitori, tomēr, lietojot vienlaikus ar steroīdiem hormoniem, tie darbojas pretēji – inducējoši. Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši augu preparāti var inducēt estrogēnu un progestagēnu metabolismu.

Klīniski paātrinātais estrogēnu un progestagēnu metabolisms var samazināt zāļu efektivitāti un radīt dzemdes asiņošanas raksturojuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Klīniskajos pētījumos, kad etinilestradiolu saturošus kontracepcijas līdzekļus lietoja vienlaikus ar noteiktām aktīvo vielu kombinācijām, ko lietoja CHV infekciju ārstēšanai (ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar vai bez dasabuvīra; glekaprevīrs/pibrentasvīrs), ALAT līmeņa paaugstināšanās tika novērota daudz biežāk nekā pacientēm, kuras tika ārstētas tikai ar pretvīrusu aktīvajām vielām (tai skaitā paaugstināšanās gadījumi līdz pat piecām reizēm virs augšējās normas robežas). Pretēji tam, citu estrogēnu (sevišķi estradiola un estradiola valerāta) lietošana neizraisīja biežāku transamināžu līmeņa paaugstināšanos, kā pacientēm, kuras nesaņēma estrogēnu terapiju. Tomēr, ierobežotā sieviešu skaita dēļ, kuras lietoja citas šāda veida estrogēnus saturošas zāles kopā ar kādu no iepriekš minētajām aktīvo vielu kombinācijām, jāievēro piesardzība.

Zāles, kas nomāc aknu mikrosomu zāles metabolizējošos enzīmus, piemēram, ketokonazols, var palielināt cirkulējošo Trisequens aktīvo vielu līmeni.

Lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu, var palielināties ciklosporīna, kreatinīna un transamināžu līmenis asinīs samazināta ciklosporīna metabolisma dēļ aknās.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Trisequens nav indicēts grūtniecības laikā.

Ja Trisequens lietošanas laikā iestājas grūtniecība, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Klīniski dati par ierobežotu skaitu Trisequens iedarbībai pakļautām grūtniecēm norāda par noretisterona nevēlamo ietekmi uz augli. Lietojot devas, kas pārsniedza normāli lietotās perorālās kontracepcijas un HAT preparātu devas, novērota sievišķo augļu maskulinizācija.

Līdz šim citi nozīmīgi epidemioloģisko pētījumu dati nenorāda, ka estrogēnu un progestagēnu kombinācijai būtu teratogēna vai fetotoksiska iedarbība.

## Barošana ar krūti

Trisequens nav indicēts barošanas ar krūti laikā.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Trisequens neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Klīniskā pieredze

Ar Trisequensveiktos klīniskajos pētījumos biežāk novērotā blakusparādība ir vagināla asiņošana un krūšu sāpīgums/jutīgums, par ko ziņoja aptuveni 10 līdz 20% pacientes. Vagināla asiņošana parasti radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Krūšu sāpīgums parasti izzūd pēc dažiem ārstēšanas mēnešiem. Visām nejaušinātos klīniskajos pētījumos ar Trisequensvai līdzīgiem HAT preparātiem ārstētām pacientēm biežāk nekā placebo grupā novērotās blakusparādības, kas, pēc kopējā vērtējuma, iespējams, ir saistītas ar ārstēšanu, norādītas tabulā.

| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Ļoti bieži ≥1/10** | **Bieži≥1/100 līdz <1/10** | **Retāk≥1/1000 līdz <1/100** | **Reti≥1/10 000 līdz** **<1/1000** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infekcijas un infestācijas** |  | Dzimumorgānu kandidoze vai vaginīts, skatīt arī *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības* |  |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** |  |  | Paaugstināta jutība, skatīt arī *Ādas un zemādas audu bojājumi* |  |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |  | Šķidruma aizture, skatīt arī *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* |  |  |
| **Psihiskie traucējumi** |  | Depresija vai depresijas paasināšanās | Nervozitāte |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |  | Galvassāpes, migrēna vai migrēnas paasināšanās |  |  |
| **Asinsvadu****sistēmas traucējumi** |  |  | Virspusējs tromboflebīts | Plaušu embolijaDziļo vēnu tromboflebīts |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** |  | Slikta dūša Sāpes vēderā, spazmas vai nepatīkama sajūta vēderā | Meteorisms vai vēdera pūšanās |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |  |  | Matu izkrišana, hirsutisms vai pinnesNieze vai nātrene |  |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** |  | Sāpes mugurāKrampji kājās |  |  |
| **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības** | Krūšu sāpes vai jutīgumsNeregulāras menstruācijas vai menorāģija | Krūšu tūska vai palielināšanāsDzemdes fibroīdu paasināšanās vai atkārtota rašanās vai dzemdes fibroīdi | Endometrija hiperplāzija Dismenoreja, skatīt arī *Sāpes mugurā* (Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi) un *Sāpes vēderā* (Kuņģa-zarnu trakta traucējumi) |  |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |  | Perifēra tūska | Zāļu neefektivitāte |  |
| **Izmeklējumi** |  | Ķermeņa masas palielināšanās |  |  |

Pēcreģistrācijas lietošanas pieredze

Papildus iepriekš minētajām nevēlamajām blakusparādībām, par tām, kas norādītas tālāk, ir ziņots brīvprātīgajā ziņošanas sistēmā, un tās, pēc vispārējiem ieskatiem, ir iespējami saistītas ar Trisequens terapiju. Šo spontāno nevēlamo blakusparādību ziņošanas biežums ir ļoti reti (<1/10 000, nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)). Pēcreģistrācijas lietošanas pieredzi iespaido nepietiekamā ziņošana, īpaši par triviālām un labi zināmām zāļu blakusparādībām. Tas jāņem vērā, interpretējot norādīto sastopamības biežumu.

• Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (ieskaitot cistas un polipus): endometrija vēzis.

• Imūnās sistēmas traucējumi: ģeneralizētas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilaktiska reakcija/šoks).

• Psihiskie traucējumi: bezmiegs, trauksme, pavājināta dzimumtieksme, pastiprināta dzimumtieksme.

• Nervu sistēmas traucējumi: reibonis, insults.

• Acu bojājumi: redzes traucējumi.

• Sirds funkcijas traucējumi: miokarda infarkts.

• Asinsvadu sistēmas traucējumi: hipertensijas pastiprināšanās.

• Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: dispepsija, vemšana.

• Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi: žultspūšļa slimība, holelitiāze, holelitiāzes pastiprināšanās, holelitiāzes recidīvs.

• Ādas un zemādas audu bojājumi: seboreja, izsitumi, angioneirotiska tūska.

• Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: endometrija hiperplāzija, vulvovagināla nieze.

• Izmeklējumi: ķermeņa masas samazināšanās, asinsspiediena paaugstināšanās.

Citas estrogēna-progestagēna terapijas laikā novērotas šādas blakusparādības:

• Ādas un zemādas audu bojājumi: matu izkrišana, hloazma, *erythema multiforme, erythema nodosum,* vaskulāra purpura;

• Iespējama demence pēc 65 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Krūts vēža risks

Sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēna-progestagēna terapiju vairāk nekā 5 gadus, ziņots pat par 2 reizes lielāku krūts vēža diagnosticēšanas risku.

Palielinātais risks, ārstējot tikai ar estrogēnu, ir zemāks nekā estrogēnu-progestagēnu kombinācijas lietotājām.

Riska līmenis ir atkarīgs no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sniegti absolūtā riska aprēķins, kas balstīts uz lielākā randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma (WHI pētījuma) un lielākās prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīzes rezultātiem.

**Lielākā prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīze**

**Aprēķinātais krūts vēža papildus risks pēc 5 lietošanas gadiem sievietēm ar ĶMI 27 (kg/m2)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vecums HAT sākumā (gadi)** | **Sastopamība uz 1000 HAT nekad nelietojušām sievietēm 5 gadu laikā (50-54 g.v.)\*** | **Riska attiecība** | **Papildus gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 5 gadiem** |
| **Tikai estrogēnu saturoša HAT** |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| **Kombinēta estrogēna-progestagēna terapija** |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |
| \* Pamatojoties uz sākotnējās sastopamības ādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar ĶMI 27 (kg/m2).Piezīme. Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildus gadījumu skaits mainās proporcionāli. |

**Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 10 lietošanas gadiem sievietēm ar ĶMI 27 (kg/m2)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vecums HAT sākumā****(gadi)** | **Sastopamība uz 1000 HAT nekad nelietojušām sievietēm 10 gadu laikā (50–59 g. v.) \*** | **Riska attiecība** | **Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 10 gadiem** |
| **Tikai estrogēnu saturoša HAT** |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| **Kombinēta estrogēna-progestagēna terapija** |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

\* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar ĶMI 27 (kg/m2)

Piezīme. Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildu gadījumu skaits mainās proporcionāli.

**ASV WHI pētījumi – papildus krūts vēža risks pēc 5 gadu lietošanas**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vecuma diapazons (gadi)** | **Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā** | Riska koeficients un 95% TI | **Papildus vēža gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu lietošanas laikā (95% TI)** |
| **KZE (konjugēts zirga estrogēns) tikai estrogēns** |
| 50 – 79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 -0)\* |
| **KZE+MPA estrogēns-progestagēns\*\*** |
| 50 – 79 | 17 | 1,2 (1,0 – 1,5) | 4 (0 – 9) |
| \* WHI pētījums sievietēm bez dzemdes, kurām nekonstatēja krūts vēža riska palielināšanos.\*\* Ja analīzi ierobežoja ar sievietēm, kuras pirms pētījuma nebija lietojušas HAT, pirmajos 5 ārstēšanas gados nebija konstatējams palielināts risks. Pēc 5 gadiem risks bija lielāks nekā nelietotājām. |

Endometrija vēža risks

Endometrija vēža risks ir aptuveni 5 uz katrām 1000 sievietēm ar neizoperētu dzemdi, kuras nelieto HAT.

Sievietēm ar neizoperētu dzemdi tikai estrogēnu saturošas HAT lietošana nav ieteicama, jo tā palielina endometrija vēža risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atkarībā no viena paša estrogēna lietošanas ilguma un estrogēna devas endometrija vēža riska palielinājums epidemioloģiskos pētījumos bija no 5 līdz 55 papildus diagnosticētiem gadījumiem uz 1000 sievietēm no 50 līdz 65 gadu vecumam.

Tikai estrogēna terapijai pievienojot progestagēnu vismaz 12 dienas ciklā, var novērst šo palielināto risku. *Million Women* pētījumā kombinētas (sekvenciālas vai pastāvīgas) HAT lietošana 5 gadus nepalielināja endometrija vēža risku (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Olnīcu vēzis

Tikai estrogēnu saturošas vai kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas HAT lietošana ir bijusi saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža diagnosticēšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

52 epidemioloģisko pētījumu metaanalīze liecina, ka sievietēm, kuras pašlaik lieto HAT, ir paaugstināts risks saslimt ar olnīcu vēzi, salīdzinot ar sievietēm, kuras HAT nekad nav lietojušas (RR 1,43, 95% TI 1,31-1,56). Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras 5 gadus lietoja HAT, tas izraisīja apmēram 1 papildu gadījums uz 2000 lietotājām. Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelietoja HAT, 5 gadu laikā sagaidāmais olnīcas vēža diagnosticēšanas skaits ir apmēram 2 sievietēm no 2000.

Venozas tromboembolijas risks

HAT ir saistīta ar 1,3 – 3 reizes lielāku venozās trombembolijas (VTE), t. i., dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, relatīvo risku. Šādi traucējumi biežāk var rasties pirmajā HAT lietošanas gadā (skatīt 4.4. apakšpunktu). WHI rezultāti parādīti tālāk.

**WHI pētījumi – papildus VTE risks 5 lietošanas gados**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vecuma diapazons (gadi)** | **Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā** | **Riska koeficients un 95% TI** | **Papildus gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 lietošanas gadu laikā (95% CI)** |
| **Perorāli tikai estrogēni\*** |
| 50 – 59 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 – 10) |
| **Perorālais kombinētais estrogēns-progestagēns** |
| 50 – 59 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 – 13) |
| \* Pētījums sievietēm ar izoperētu dzemdi |

Koronāro artēriju slimības risks

Koronāro artēriju slimības risks kombinētās estrogēnu-progestagēna HAT lietotājām pēc 60 gadu vecuma ir nedaudz palielināts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Išēmiska insulta risks

Tikai estrogēnu un estrogēna-progestagēna terapija ir saistīta pat ar 1,5 reizes lielāku relatīvo išēmiska insulta risku. Hemorāģiska insulta risks HAT lietošanas laikā nepalielinās.

Šis relatīvais risks nav atkarīgs no vecuma vai lietošanas ilguma, taču sākotnējais risks ir stipri atkarīgs no vecuma. Vispārējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, ar vecumu palielinās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**WHI pētījumi, apvienoti – papildus išēmiskā insulta risks\* 5 gadu lietošanas laikā**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vecuma diapazons (gadi)** | **Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā** | **Riska koeficients un 95% T**I | **Papildus gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 lietošanas gadu laikā (95% CI)** |
| 50 – 59 | 8 | 1,3 (1,1 – 1,6) | 3 (1 – 5) |

\* Išēmisks un hemorāģisks insults netika nošķirts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrā, Jersikas ielā 15, Rīga, LV 1003, tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

**4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšana var izpausties ar sliktu dūšu un vemšanu. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: divfāziski gestagēnus un estrogēnus hormonus saturoši zāļu preparāti, sekvenciāli līdzekļi. ATĶ kods: G03FB05.

Estradiols: aktīvā viela – sintētisks 17β-estradiols – ir ķīmiski un bioloģiski vienāds ar endogēno cilvēka estradiolu. Tas kompensē estrogēna veidošanās izbeigšanos menopauzes vecuma sievietēm un mazina menopauzes simptomus.

Estrogēni kavē kaulu masas zudumu pēc menopauzes vai ovarektomijas.

Noretisterona acetāts: sintētisks progestagēns, kura darbība ir līdzīga progesterona – dabiskā sievišķā dzimumhormona darbībai. Estrogēni veicina endometrija augšanu, tāpēc, ja tiem nav pretdarbības, estrogēni palielina endometrija hiperplāzijas un vēža risku. Progestagēna pievienošana samazina estrogēnu izraisītu endometrija hiperplāzijas risku sievietēm ar saglabātu dzemdi.

Menopauzes simptomi mazinās jau pirmajās ārstēšanas nedēļās.

Pārtraucot lietot preparātu, regulāra asiņošana radās 93% sieviešu, un tās vidējais ilgums bija 3 līdz 4 dienas.

Estrogēnu trūkums menopauzē ir saistīts ar paātrinātu kaulu vielmaiņu un kaulu masas samazināšanos. Estrogēnu ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu ir atkarīga no devas. Aizsardzība darbojas tik ilgi, kamēr tiek turpināta ārstēšana. Pēc HAT pārtraukšanas kaulu masa samazinās ar tādu pašu ātrumu kā neārstētām sievietēm.

WHI pētījuma un pētījumu metaanalīžu rezultāti liecina, ka pašreizējā HAT lietošana estrogēna monoterapijā vai kombinācijā ar progestagēnu - pārsvarā veselām sievietēm - mazina gūžas kaula, mugurkaula skriemeļu un citu osteoporotisku lūzumu risku. HAT var arī novērst lūzumus sievietēm ar zemu kaulu blīvumu un/vai diagnosticētu osteoporozi, taču pierādījumu tam ir maz.

Pētījumos, kuros veikti kaulu minerālvielu daudzuma mērījumi, pierādīts, ka Trisequens ir efektīvs osteoporozes novēršanai pēcmenopauzes vecuma sievietēm. Pēc 2 ārstēšanas gadiem, kaulu minerālvielu blīvums mugurkaulā palielinājās par 5,14% un gūžā – par 3,21%.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc iekšķīgas lietošanas mikronizētais 17β-estradiols ātri uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Tas tiek pakļauts plašam pirmā loka metabolismam aknās un citos iekšējos orgānos, un aptuveni 44 pg/ml (30 līdz 53 pg/ml) maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz 6 stundas pēc 2 mg lietošanas. 17β-estradiola eliminācijas pusperiods ir apmēram 18 stundas. Asinsritē tas saistās ar DzHSG (37%) un albumīnu (61%), nesaistīti ir tikai aptuveni 1 līdz 2%. 17β-estradiola metabolisms notiek galvenokārt aknās un zarnās, kā arī mērķorgānos. Veidojas mazāk aktīvi vai neaktīvi metabolīti, tostarp estrons, kateholestrogēni un vairāki estrogēnsulfāti un glikuronīdi. Estrogēni izdalās ar žulti hidrolizēti un reabsorbēti (enterohepatiskā cirkulācija), bet galvenokārt izdalās urīnā bioloģiski neaktīvā formā.

Pēc iekšķīgas lietošanas noretisterona acetāts ātri uzsūcas un pārvēršas par noretisteronu (NET). Aknās un citos iekšējos orgānos tas tiek pakļauts pirmā loka metabolismam un 1 stundu pēc 1 mg lietošanas sasniedz aptuveni 9 ng/ml (6 līdz 11 ng/ml) maksimālo koncentrāciju plazmā. NET terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas. NET saistās ar DzHSG (36%) un albumīnu (61%). Nozīmīgākie metabolīti ir 5α-dihidro-NET un tetrahidro-NET izomēri, kas tiek izvadīti galvenokārt urīnā sulfāta vai glikuronīda savienojumu veidā.

Noretisterona acetāts neietekmē estradiola farmakokinētiskās īpašības.

Farmakokinētikās īpašības gados vecākām pacientēm nav pētītas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Estradiola un noretisterona acetāta toksiskās īpašības ir labi zināmas. Nav atbilstošu preklīnisko datu, kas būtu nepieciešami zāļu parakstītājam, un nav jau minēti citos ZA apakšpunktos.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

## Zilo, balto un sarkano tablešu kodoli satur:

Laktozes monohidrātu

Kukurūzas cieti

Hidroksipropilcelulozi

Talku

Magnija stearātu

## Apvalks

Zilās tabletes: hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171), indigokarmīns (E132) un makrogols 400.

Baltās tabletes: hipromeloze, triacetīns un talks.

Sarkanās tabletes: hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un propilēnglikols.

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Neatdzesēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1 x 28 tabletes vai 3 x 28 tabletes kalendārveida iepakojumā.

28 tablešu kalendārveida iepakojumam ir 3 daļas:

− no krāsaina, necaurspīdīga polipropilēna gatavota pamatne,

− no caurspīdīga polistirēna gatavots gredzenveida vāciņš,

− no krāsaina necaurspīdīga polistirēna gatavota skala centrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Novo Nordisk A/S

DK 2880, Bagsvaerd

Dānija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

98-0705

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

1998. gada 11. novembris

2009. gada 3. marts

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

03/2022