SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trisequens, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat:

Blauwe tablet: estradiol 2 mg (als estradiolhemihydraat).

Witte tablet: estradiol 2 mg (als estradiolhemihydraat) en norethisteronacetaat 1 mg.

Rode tablet: estradiol 1 mg (als estradiolhemihydraat).

Hulpstof met bekend effect:
Elke blauwe filmomhulde tablet bevat 36,8 mg lactosemonohydraat.
Elke witte filmomhulde tablet bevat 36,3 mg lactosemonohydraat.
Elke rode filmomhulde tablet bevat 37,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tabletten).

Blauwe, filmomhulde, biconvexe tabletten gegraveerd met NOVO 280. Diameter: 6 mm.

Witte, filmomhulde, biconvexe tabletten gegraveerd met NOVO 281. Diameter: 6 mm.

Rode, filmomhulde, biconvexe tabletten gegraveerd met NOVO 282. Diameter: 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale substitutietherapie (HST) voor de symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen die minstens 6 maanden geleden hun laatste menstruatie hadden.

Preventie van osteoporose bij vrouwen in de menopauze die een verhoogd risico op breuken vertonen en die geen andere geneesmiddelen, goedgekeurd voor de preventie van osteoporose, verdragen of voor wie deze geneesmiddelen tegenaangewezen zijn (zie rubriek 4.4).

De ervaring met deze behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Trisequens is een continue sequentiële HST. Het oestrogeen wordt continu toegediend. Het progestageen wordt sequentieel toegediend gedurende 10 dagen per cyclus van 28 dagen.

Iedere dag, zonder onderbreking, dient één tablet oraal te worden ingenomen, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip van de dag, beginnend met een oestrogeenbehandeling (blauwe filmomhulde tablet) gedurende 12 dagen, gevolgd door een oestrogeen-progestageenbehandeling (witte filmomhulde tablet) gedurende 10 dagen en een oestrogeenbehandeling (rode filmomhulde tablet) gedurende 6 dagen. In het algemeen treedt een dervingsbloeding op tijdens de inname van de rode tabletten.

Wanneer de laatste rode tablet ingenomen wordt, zal de behandeling de volgende dag voortgezet worden met de eerste blauwe tablet van een nieuwe kalenderverpakking.

Bij vrouwen die geen HST gebruiken of bij vrouwen die overschakelen van een continu gecombineerd HST-product, kan de behandeling met Trisequens starten op gelijk welke dag. Bij vrouwen die overschakelen van een andere sequentiële HST-behandeling dient de behandeling de dag na het einde van de voorafgaande behandeling te starten.

Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagste doeltreffende dosis voor de kortste duur (zie rubriek 4.4) te worden gebruikt.

Indien de patiënte vergeten is een tablet in te nemen, dient deze zo spoedig mogelijk ingenomen te worden binnen de volgende 12 uur. Indien meer dan 12 uur verstreken zijn, dient de tablet weggegooid te worden. Het vergeten van een tablet kan de kans op een doorbraakbloeding en spotting verhogen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker
- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumkanker)
- Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet gekend is
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Actieve of vroegere arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Gekende trombofiele aandoeningen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie (zie rubriek 4.4))
- Acute leveraandoening of voorgeschiedenis van leveraandoening, zolang de leverfunctietesten niet genormaliseerd zijn
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST alleen worden opgestart voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen worden voortgezet zolang het voordeel opweegt tegen het risico.

De gegevens omtrent de risico's verbonden aan HST in de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Echter, als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen zou de risico-batenbalans voor deze vrouwen voordeliger kunnen zijn dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/opvolging

Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (met inbegrip van gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden, rekening houdend met de anamnese en de contra-indicaties en voorzorgen bij gebruik. Tijdens de behandeling worden regelmatige medische onderzoeken aanbevolen waarvan de frequentie en de aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden meegedeeld welke borstveranderingen zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie de sectie 'Borstkanker' hieronder). Onderzoeken, met inbegrip van geschikte beeldvormingsinstrumenten, bv. mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor screening en aangepast aan de individuele klinische behoeften.

Aandoeningen waarbij opvolging noodzakelijk is

Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens een zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte nauwgezet opgevolgd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Trisequens, in het bijzonder:

- leiomyoom (baarmoederfibromen) of endometriose
- risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bv. borstkanker bij een familielid in de 1ste graad
- hypertensie
- leveraandoeningen (bv. leveradenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire verwikkelingen
- cholelithiasis
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematodes
- voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- epilepsie
- astma
- otosclerose.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De behandeling dient te worden gestaakt in geval van een contra-indicatie en in de volgende situaties:
– geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
– significante stijging van de arteriële bloeddruk
– het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
– zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom verhoogd bij langdurig gebruik van oestrogeen alleen. Er wordt een verhoging van het risico op endometriumkanker gerapporteerd tussen 2 tot 12 bij gebruiksters van een oestrogeen alleen, vergeleken met niet-gebruiksters, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeen-dosis (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico verhoogd blijven gedurende ten minste 10 jaar.
De toevoeging van een progestageen gedurende ten minste 10 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of de opstart van een continu gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, voorkomt het verhoogde risico geassocieerd met het gebruik van een HST met oestrogenen alleen.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting blijven aanhouden na de eerste maanden van behandeling, als zij na enige tijd behandeling optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, moet de oorzaak ervan worden onderzocht, wat kan inhouden dat een endometriumbiopsie nodig is om een maligniteit van het endometrium uit te kunnen sluiten.

Borstkanker

Alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die behandeld worden met gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling of HST met alleen oestrogeen, afhankelijk van de duur van de inname van de HST.

De gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, de *Women's Health Initiative* (WHI) studie en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies wijzen consistent op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die behandeld worden met gecombineerde oestrogeen-progestageen HST, dat duidelijk wordt na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.
HST, vooral gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandelingen, verhoogt de densiteit van de mammografische beelden, wat storend kan zijn voor de radiologische opsporing van borstkanker.

Ovariumkanker

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.
Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen 5 jaar van gebruik, maar weer progressief afneemt na beëindiging van de behandeling.
Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal verhoogd risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. De kans op een VTE is groter tijdens het eerste jaar van de HST dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiëntes met gekende trombofilie hebben een verhoogd risico op VTE en het gebruik van HST kan bijdragen aan dit risico. Daarom is HST gecontra-indiceerd bij deze patiëntes (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn onder meer gebruik van oestrogenen, oudere leeftijd, een belangrijke chirurgische ingreep, een verlengde immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m^2), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematodes (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen profylactische maatregelen overwogen te worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Indien na electieve chirurgie langdurige immobilisatie verwacht wordt, wordt aangeraden de HST 4 tot 6 weken voor de ingreep tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag pas worden hervat als de patiënte weer volledig mobiel is.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zou screening aangeboden kunnen worden na zorgvuldige bespreking van de beperkingen ervan (slechts een beperkt deel van de trombofiele defecten wordt geïdentificeerd bij screening).

Indien een trombofiel defect vastgesteld wordt, geassocieerd met een familiale voorgeschiedenis van trombose of indien het defect ‘ernstig’ is (bv. antitrombine-, proteïne S-, proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds een chronische antistollingstherapie krijgen, dient een zorgvuldige afweging van de risico-batenbalans van het gebruik van HST te worden gemaakt.

Ingeval zich een VTE ontwikkelt na de aanvang van de behandeling, dient deze onderbroken te worden. Patiëntes moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts bij het optreden van mogelijke trombo-embolische symptomen (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

Gerandomiseerde gecontroleerde studies hebben geen bescherming tegen myocardinfarct aangetoond bij vrouwen met of zonder coronaire hartziekte die een HST met oestrogeen-progestageencombinatie of met oestrogeen alleen kregen. Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende het gebruik van een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekten op basisniveau sterk afhankelijk is van de leeftijd, is het extra aantal gevallen van coronaire hartziekten, als gevolg van het gebruik van een oestrogeen-progestageenbehandeling, heel laag bij gezonde vrouwen die dicht bij de menopauze zijn, maar dit risico zal stijgen naarmate de leeftijd stijgt.

Ischemisch cerebrovasculair accident

Behandelingen met oestrogeen-progestageencombinatie en oestrogeen alleen worden geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd die is verstreken sinds de menopauze. Aangezien het risico op een beroerte op basisniveau echter sterk afhankelijk is van de leeftijd, zal het totale risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiëntes met een verminderde hart- of nierfunctie van dichtbij gevolgd worden.

Vrouwen met een vooraf bestaande hypertriglyceridaemie moeten zorgvuldig opgevolgd worden tijdens een oestrogeen- of een hormonale substitutietherapie, omdat tijdens oestrogeenbehandeling zeldzame gevallen werden gerapporteerd van een sterke toename van de plasmatriglyceriden, die leidden tot pancreatitis.

De schildklierfunctie bij patiënten die schildklierhormoonsubstitutietherapie nodig hebben, moeten regelmatig worden gecontroleerd tijdens het gebruik van HST om ervoor te zorgen dat de schildklierhormonen binnen een aanvaardbaar interval blijven.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem opwekken of verergeren.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxine-bindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van de totale spiegels van circulerende schildklierhormonen, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, *protein bound iodine*), de T4-spiegels (kolom of radio-immunoassay) of de T3-spiegels (radio-immunoassay). De resine-opname van T3 neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook toenemen in het serum, zoals het cortisol-bindend globuline (*cortisol binding globuline,* CBG) en het geslachtshormoon-bindend globuline (*sex hormone binding globulin,* SHBG), respectievelijk leidend tot een stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-1-antitrypsine en ceruloplasmine).

Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functies niet. Er is enige indicatie van een verhoogd risico op mogelijke dementie bij vrouwen die beginnen met het gebruik van een continue gecombineerde HST of oestrogeen alleen na de leeftijd van 65 jaar.

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische studies waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelencombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwamen verhogingen van de ALAT-waarden van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale

anticonceptiva (CHC). Bovendien werden bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ook verhogingen van de ALAT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC. Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een vergelijkbaar percentage ALAT-verhogingen als vrouwen die geen oestrogeen kregen; echter, wegens het beperkt aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen inneemt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

Hulpstoffen

Trisequens-tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit middel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van enzym-inductoren, met name van cytochroom P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz, telaprevir).
Ritonavir, telaprevir en nelfinavir, hoewel bekend als krachtige inhibitoren, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden. Fytotherapeutische preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen stimuleren.
Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het uteriene bloedingspatroon.

Verlaagde estradiolspiegels zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik van antibiotica, zoals penicilline en tetracycline.

Effect van HRT met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten is aangetoond dat ze significant de plasmaconcentraties van lamotrigine verminderen bij gelijktijdige toediening door inductie van lamotrigine glucuronidatie. Dit kan de aanvalscontrole verminderen. Hoewel de potentiële interactie tussen hormoonvervangende therapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt verwacht dat er een soortgelijke interactie bestaat, die kan leiden tot een verminderde aanvalscontrole bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies met de geneesmiddelencombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir voor de behandeling van HCV-infecties, kwamen verhoogde ALAT-waarden van meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC. Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een vergelijkbaar percentage ALAT-verhogingen als vrouwen die geen oestrogeen kregen; echter, wegens het beperkt aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen inneemt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de werking van de microsomale geneesmiddel-metaboliserende leverenzymen remmen, bv. ketoconazol, kunnen de bloedspiegels van de werkzame bestanddelen van Trisequens doen toenemen.

Gelijktijdige toediening van ciclosporine kan verhoogde bloedspiegels van ciclosporine, creatinine en transaminases veroorzaken door een verlaagd metabolisme van ciclosporine in de lever.

Bepaalde laboratoriumonderzoeken, zoals een glucosetolerantietest of een schildklierfunctietest, kunnen beïnvloed worden door oestrogeenbehandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Trisequens is niet aangewezen tijdens de zwangerschap.
Indien tijdens behandeling met Trisequens een zwangerschap optreedt, dient deze behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.
Klinisch tonen gegevens over een beperkt aantal vrouwen, blootgesteld tijdens hun zwangerschap, aan dat norethisteron ongewenste effecten had op de foetus. Bij hogere doses dan deze die normaal voor orale anticonceptiemiddelen en HST worden gebruikt, werd masculinisatie van vrouwelijke foetussen waargenomen.
Tot op heden hebben de resultaten van de meeste epidemiologische studies geen teratogeen of foetotoxisch effect aangetoond bij accidentele foetale blootstelling aan oestrogeen-progestageencombinaties.

Borstvoeding

Trisequens is niet aangewezen tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Trisequens heeft geen gekend effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Klinische ervaring

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens klinische studies met Trisequens waren vaginale bloedingen en pijnlijke/gespannen borsten, beschreven bij ongeveer 10% tot 20% van de patiëntes.
Vaginale bloedingen traden meestal op in de eerste maanden van de behandeling. Pijn aan de borsten verdwenen gewoonlijk na enkele maanden behandeling. In de tabel hieronder worden alle ongewenste effecten weergegeven die tijdens gerandomiseerde klinische studies vaker zijn opgetreden bij patiëntes behandeld met Trisequens of met andere gelijkaardige HST-producten in vergelijking met placebo en die, in het algemeen, gerelateerd kunnen zijn aan de behandeling.

Systeem/Orgaan-klassen	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100; < 1/10	Soms ≥ 1/1.000; < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000; < 1/1.000
Infecties en parasitaire aandoeningen		Genitale candidiasis of vaginitis Zie ook "Voortplantings-stelsel- en borstaan-doeningen"		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelig-heidsreactie Zie ook "Huid- en onderhuid-aandoeningen"	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Vocht- en zoutretentie Zie ook "Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen"		
Psychische stoornissen		Depressie of verergering van depressie	Nervositeit	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, migraine of verergering van migraine		
Bloedvat-aandoeningen			Oppervlakkige tromboflebitis	Longembolie Diepe tromboflebitis
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid Buikpijn, opgezette buik of onbehaaglijk gevoel in de buik	Winderigheid of opgeblazen gevoel	

Huid- en onderhuid-aandoeningen			Alopecia, hirsutisme of acne Pruritus of urticaria	
Aandoeningen van het skeletspierstelsel, het bindweefsel en de beenderen		Rugpijn Beenkrampen		
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijke of gespannen borsten Onregelmatige menstruatie of menorragie	Oedeem of volumetoename van de borsten Verergering of heroptreden van uterusfibromen, uterusfibromen	Endometrium-hyperplasie Dysmenorroe Zie ook rugpijn onder “Aandoeningen van het skelet-spierstelsel, het bindweefsel en de beenderen” en buikpijn onder “Maagdarm-stelselaan-doeningen”	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Perifeer oedeem	Onwerkzaam-heid van het geneesmiddel	
Onderzoeken		Gewichtstoename		

Ervaring na toelating op de geneesmiddelenmarkt

Naast bovenvermelde bijwerkingen werden de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd, en kunnen na algemene beoordeling beschouwd worden als mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Trisequens. De frequentie van deze spontaan gemelde bijwerkingen is zeer zelden (< 1/10.000, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)). Het verzamelen van bijwerkingen na toelating op de geneesmiddelenmarkt wordt waarschijnlijk onderschat, in het bijzonder betreffende de meest voorkomende en goedgekende bijwerkingen van de geneesmiddelen. De beschreven frequenties moeten in deze context geïnterpreteerd worden:

- Neoplasmata, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen): endometriumkanker
- Immuunsysteemaandoeningen: veralgemeende overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische reactie/shock)
- Psychische stoornissen: slapeloosheid, angst, vermindering of verhoging van het libido
- Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid, cerebrovasculair accident
- Oogaandoeningen: gezichtsstoornissen
- Hartaandoeningen: myocardinfarct
- Bloedvataandoeningen: verergering van hypertensie
- Maagdarmstelselaandoeningen: dyspepsie, braken
- Lever- en galaandoeningen: galblaasaandoening, galstenen, verergering of heroptreden van galstenen
- Huid- en onderhuidaandoeningen: seborroe, huiduitslag, angioneurotisch oedeem
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: endometriumhyperplasie, vulvovaginale pruritus
- Onderzoeken: gewichtsverlies, verhoogde bloeddruk.

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd met de toediening van andere oestrogeen-progestageenbehandelingen:

- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie na 65 jaar (zie rubriek 4.4)
- Droge ogen
- Verandering in de samenstelling van de traanfilm.

Risico op borstkanker

Een tot 2 maal hoger risico op de diagnose van borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling volgden gedurende meer dan 5 jaar.

Het verhoogde risico bij gebruiksters van een behandeling met alleen oestrogeen is lager dan het risico vastgesteld bij gebruiksters van een oestrogeen-progestageencombinatie.

De mate van het risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).

Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn hierna weergegeven:

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies

Geschat bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2)

Leeftijd bij start HST (jaren)	**Incidentie per 1.000 nooit-gebruiksters van HST gedurende 5 jaar (50-54 jaar)***	**Risico ratio**	**Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar**
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
Oestrogeen-progestageencombinatie			
50	13,3	1,6	8,0
* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2) Opmerking: Aangezien de basisincidentie van borstkanker in de EU-landen verschillend is, zal het aantal bijkomende gevallen van borstkanker ook proportioneel veranderen.			

Geschat bijkomend risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2)

Leeftijd bij start HST (jaren)	**Incidentie per 1.000 nooit-gebruiksters van HST gedurende 10 jaar (50-59 jaar)***	**Risico ratio**	**Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 10 jaar**
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
Oestrogeen-progestageencombinatie			
50	26,6	1,8	20,8

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m2)
Opmerking: Aangezien de basisincidentie van borstkanker in de EU-landen verschillend is, zal het aantal bijkomende gevallen van borstkanker ook proportioneel veranderen.

US WHI-studies – Bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over 5 jaar	Relatief risico en 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een gebruiksperiode van 5 jaar (95% BI)
Geconjugeerde equine oestrogenen (CEE) alleen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE + medroxyprogesteronacetaat oestrogeen-progestageencombinaties**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
* WHI-studie bij vrouwen zonder baarmoeder die geen verhoging toonden van het risico op borstkanker. ** Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST volgden vóór de studie, zag men geen verhoogd risico gedurende de eerste 5 jaar van behandeling. Na 5 jaar was het risico hoger dan bij de niet-gebruiksters.			

Risico op endometriumkanker

Het risico op endometriumkanker bij vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken, is ongeveer 5 per 1.000.
Bij vrouwen met een baarmoeder, wordt het gebruik van een HST met oestrogeen alleen niet aangeraden omdat dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen alleen en de oestrogeendosis, varieert het verhoogd risico op endometriumkanker in de epidemiologische studies van 5 tot 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen tussen 50 en 65 jaar.

Het toevoegen van een progestageen aan de behandeling met oestrogeen alleen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogd risico voorkomen. In de *Million Women Study* is er geen verhoogd risico aangetoond op endometriumkanker bij het gebruik gedurende 5 jaar van een gecombineerde HST (sequentieel of continu) (RR gelijk aan 1,0 (0,8-1,2)).

Risico op ovariumkanker

Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).
Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger relatief risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. Het optreden van dit soort bijwerkingen is waarschijnlijker in de loop van het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies zijn hierna weergegeven:

WHI-studies – Bijkomend risico op VTE over een gebruiksperiode van 5 jaar

Leeftijdscategorie (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over 5 jaar	Relatief risico en 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een gebruiksperiode van 5 jaar (95% BI)
Oraal oestrogenen alleen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Orale oestrogeen-progestageencombinaties			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Studie bij vrouwen zonder baarmoeder			

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruiksters van een HST met oestrogeen-progestageencombinatie boven de leeftijd van 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeen alleen en oestrogeen-progestageenbehandeling is geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger relatief risico op ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragische beroerte is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Het relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of duur van het gebruik, maar het basisrisico is sterk afhankelijk van de leeftijd. Het totale risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die HST gebruiken zal stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde WHI-studies – Bijkomend risico op ischemisch cerebrovasculair accident* over een gebruiksperiode van 5 jaar

Leeftijdscategorie (in jaren)	**Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over 5 jaar**	**Relatief risico en 95% BI**	**Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een gebruiksperiode van 5 jaar (95% BI)**
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch cerebrovasculair accident.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De symptomen van overdosering met orale oestrogenen zijn gevoelige borsten, misselijkheid, braken en/of metrorragie. Een overdosering met progestagenen kan leiden tot een depressief humeur, vermoeidheid, acné en hirsutisme. De behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, sequentiële preparaten
ATC-code: G03FB05

Estradiol: Het werkzame bestanddeel, het synthetische 17β-estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol. Het substitueert het verlies van oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht de symptomen van de menopauze.

Oestrogenen voorkomen het verlies van botmassa na de menopauze of na ovariëctomie.

Norethisteronacetaat: Synthetisch progestageen met een werking die vergelijkbaar is met die van progesteron, een natuurlijk vrouwelijk geslachtshormoon. Omdat oestrogenen de proliferatie van het endometrium stimuleren, leiden oestrogenen alleen tot een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en -kanker. Toevoeging van een progestageen vermindert het risico op endometriumhyperplasie door oestrogenen bij vrouwen bij wie de baarmoeder niet verwijderd is.

Verlichting van de menopauzale symptomen wordt bereikt tijdens de eerste weken van de behandeling.

Regelmatige dervingsbloedingen met een gemiddelde duur van 3-4 dagen traden bij 93% van de behandelde vrouwen op.

Oestrogeendeficiëntie tijdens de menopauze is geassocieerd met een toename van de botombouw en een afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. Bescherming is doeltreffend zolang de behandeling voortduurt. Na het beëindigen van de HST vermindert de botmassa met dezelfde snelheid als bij onbehandelde vrouwen.

Gegevens uit de WHI-studie en de meta-analyses van studies tonen aan dat het huidige gebruik van HST, oestrogeen alleen of in combinatie met een progestageen – toegediend aan overwegend gezonde vrouwen – het risico op heup-, wervel-, en andere osteoporotische breuken vermindert. HST kan ook breuken voorkomen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of vastgestelde osteoporose, maar de evidentie daarvoor is beperkt.

Studies van de botmineraaldichtheidsmeting hebben aangetoond dat Trisequens efficiënt is voor de preventie van osteoporose bij vrouwen in de menopauze. Na 2 jaar behandeling is de toename van de botmineraaldichtheid 5,14% voor de wervelkolom en 3,21% voor de femurhals.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van 17β-estradiol in gemicroniseerde vorm, vindt snel absorptie plaats vanuit het maagdarmkanaal. Het ondergaat een belangrijk first-pass metabolisme in de lever en andere intestinale organen en bereikt een maximale plasmaconcentratie van ca. 44 pg/ml (waarden tussen 30 en 53 pg/ml) binnen de 6 uur na inname van 2 mg. De halfwaardetijd van 17β-estradiol is ongeveer 18 uur. Het circuleert gebonden aan SHBG (37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 1-2% niet gebonden is. Het metabolisme van 17β-estradiol vindt voornamelijk plaats in de lever en darmen, maar ook in de doelorganen. Daarbij ontstaan minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder oestron, catecholoestrogenen en verschillende oestrogeensulfaten en -glucuronides. Oestrogenen worden uitgescheiden via de gal, gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische cyclus) en hoofdzakelijk geëlimineerd via de urine in biologisch inactieve vorm.

- C_{max} van oestrogeen (E2): 50 pg/ml (mediaan: 47 pg/ml; interval: 2-107 pg/ml)
- Plasma-C_{min} (residueel) van oestrogeen (E2) na 72 uur: 3 pg/ml (interval: 0-10 pg/ml).

Na orale toediening wordt norethisteronacetaat snel geabsorbeerd en omgezet in norethisteron (NET). Een belangrijk first-pass metabolisme vindt plaats in de lever en andere intestinale organen en de maximale plasmaconcentratie van ca. 9 ng/ml (waarden tussen 6 en 11 ng/ml) wordt binnen het uur na inname van een dosis van 1 mg bereikt. De terminale halfwaardetijd van NET is ongeveer 10 uur. NET bindt zich aan SHBG (36%) en aan albumine (61%). De belangrijkste metabolieten zijn isomeren van 5α-dihydro-NET en van tetrahydro-NET, die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden als sulfaat- of glucuronideconjugaten.

- C_{max} van progestageen (NET): 10 ng/ml (mediaan: 11 ng/ml; interval: 4-24 ng/ml)
- Plasma-C_{min} (residueel) van progestageen (NET) na 48 uur: 81 pg/ml (interval: 0-441 pg/ml).

De farmacokinetische eigenschappen werden niet bestudeerd bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxiciteitsprofiel van estradiol en norethisteronacetaat is gekend. Er zijn geen relevante, preklinische gegevens voor de voorschrijver die een aanvulling zijn op wat reeds in andere rubrieken van deze SPK is vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De kern van de blauwe, witte en rode tabletten bevat:
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Hydroxypropylcellulose
Talk
Magnesiumstearaat

Filmomhulsel:
Blauwe tabletten: hypromellose, talk, titaniumdioxide (E171), indigokarmijn (E132) en macrogol 400
Witte tabletten: hypromellose, triacetine en talk
Rode tabletten: hypromellose, talk, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172) en propyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C. Niet in de koelkast bewaren. De kalenderverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1x28 tabletten of 3x28 tabletten in kalenderverpakkingen.

De kalenderverpakking met 28 tabletten bestaat uit 3 delen:

- de bodem in gekleurd ondoorzichtig polypropyleen
- het cirkelvormig deksel in transparant polystyreen
- de centrale schijf in gekleurd ondoorzichtig polystyreen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk Pharma
Alfons Gossetlaan 32E/202
1702 Groot-Bijgaarden
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE156134

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/11/1991
B. Datum van laatste verlenging: 03/12/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2025