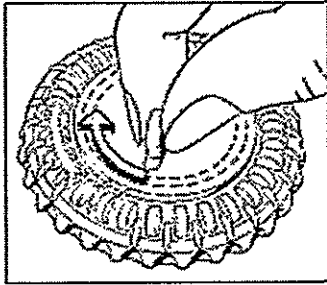


Trisequens®
Трисеквенс

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

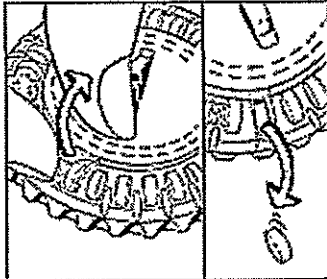


Указания за приложение на календарната дискова опаковка



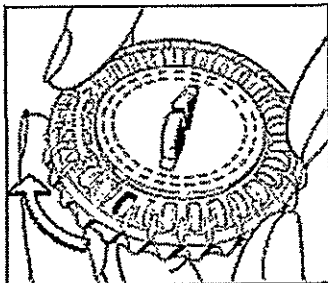
1. Нагласете съответния ден от седмицата

Завъртете вътрешния диск така, че съответният ден от седмицата да попадне срещу малкото пластмасово езиче.



2. Как да се вземе първата таблетка

Счупете пластмасовото езиче и извадете първата таблетка.



3. Всеки ден

Просто придвижвайте с по една стъпка прозрачното капаче по посока на стрелката. Извадете следващата таблетка.

Прозрачният кръг може да се завърти само след като таблетката в отвора е била извадена.



Trisequens®

Трисеквенс

филмирани таблетки

Estradiol hemihydrate и Norethisterone acetate

Прочетете внимателно тази листовка преди да започнете да приемате този медикамент.

Запазете листовката. Може да е необходимо да я прочетете отново.

В случай, че имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт. Този продукт Ви е предписан лично и не трябва да го преотстъпвате на други лица.

В тази листовка:

1. Какво представлява Трисеквенс и за какво се предписва
2. Преди да приемате Трисеквенс
3. Как да приемате Трисеквенс
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Трисеквенс

Трисеквенс филмирани таблетки

Активните вещества са estradiol hemihydrate (естрадиол хемихидрат) и norethisterone acetate (норетистерон ацетат).

Една синя филмирана таблетка съдържа: естрадиол 2 mg (като естрадиол хемихидрат).

Една бяла филмирана таблетка съдържа: естрадиол 2 mg (като естрадиол хемихидрат) и норетистерон ацетат 1 mg.

Една червена филмирана таблетка съдържа: естрадиол 1 mg (като естрадиол хемихидрат).

Помощни вещества:

Ядрото на таблетката съдържа:

лактоза монохидрат, царевично нишесте, желатин, талк и магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Синя таблетка:

Хипромелоза, талк, титаниев диоксид (E171), индиго кармин (E132) и макрогол 400.

Бяла таблетка:

Хипромелоза, глицерол триацетат и талк.

Червена таблетка:



Хипромелоза, талк, титаниев диоксид (E171), червен железен оксид (E172) и пропилен гликол.

Притежател на разрешението за употреба
Novo Nordisk A/S, 2880 Bagsvaerd, Denmark

Производител
Novo Nordisk A/S, 2880 Bagsvaerd, Denmark

1. Какво представлява Трисеквенс и за какво се предписва

Трисеквенс съдържа женски полови хормони естрадиол и норетистерон ацетат. Естрадиолът е идентичен с естрадиола, който се произвежда в яйчниците на жените и спада към естествените естрогени. Норетистерон ацетат е синтетичен прогестаген, който има действие, наподобяващо това на прогестерона, друг важен женски полов хормон.

Трисеквенс е хормонална заместителна терапия (ХЗТ), която се използва за:

- Облекчаване или отстраняване на симптомите на менопауза (топли вълни, нощно изпотяване, сухота на влагалището и т.н.) при жени.
- Трисеквенс е предназначен за предпазване от остеопороза (изтъняване на костите), ако сте с висок риск от бъдещи фрактури и ако не може да приемате други лекарства за тази цел.

Опитът при лечение на жени по-възрастни от 65 години е ограничен.

Трисеквенс се предлага в 1 или 3 календарни дискови опаковки, като всяка съдържа 28 филмирани таблетки.

Сините филмирани таблетки Трисеквенс са означени с NOVO 280.

Белите филмирани таблетки Трисеквенс са означени с NOVO 281.

Червените филмирани таблетки Трисеквенс са означени с NOVO 282.

2. Преди да приемате Трисеквенс

Не трябва да приемате Трисеквенс, ако Вие:

- Имате, или подозирате, че имате, или сте имали рак на гърдата
- Имате или подозирате, че имате хормонално-зависим тумор (напр. рак на лигавицата на матката)
- Имате анормално вагинално кървене
- Имате състояние, което се нарича ендометриална хиперплазия (прекомерно разрастване на лигавицата на матката) и не сте лекувана за това



- Имате или сте имали тромбоза на дълбоките вени (формиране на кръвен съсирек в кръвоносните съдове на краката) или белодробен емболизъм (формиране на кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове)
- Имате или наскоро сте имали артериални тромбоемболични инциденти (напр. стенокардия или сърдечен инфаркт)
- Имате или сте имали проблеми с черния дроб, при които чернодробните Ви проби не са се
- Алергична сте към естрадиол или норетистерон ацетат, или някоя от другите съставки на Трисеквенс
- Имате порфирия (метаболитно заболяване, което засяга образуването на кръвен пигмент).

Обърнете специално внимание при употреба на Трисеквенс

Медицински преглед/ проследяване

Преди да започнете хормонална заместителна терапия (ХЗТ) и на равни интервали след това, Вашият лекар ще преценява дали лечението е подходящо за Вас. Това ще включва лична и фамилна анамнеза и физикално изследване, ако е необходимо. Нужно е редовно да проверявате гърдите си и да съобщавате за промените на своя лекар или медицинска сестра. Трябва да се проведат изследвания, включително мамография според възприетата понастоящем скринингова практика и съобразени с Вашите клинични нужди.

Състояния, при които е необходимо проследяване

Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали някое от следните състояния, тъй като той може да поиска да Ви проследи по-обстойно. В редки състояния тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Трисеквенс:

- Лейомиома (доброкачествен тумор на матката) или ендометриоза (отлагане на маточна лигавица извън матката)
- Анамнестични данни или рискови фактори за кръвни съсиреци (виж по-долу)
- Рискови фактори за развитие на естроген-зависими тумори, например наследственост за карцином на гърдата по първа линия
- Високо кръвно налягане
- Чернодробни нарушения, като например аденом на черния дроб (доброкачествен тумор)



- Захарен диабет
- Камъни в жлъчката
- Мигрена или силно главоболие
- Системен лупус еритематодес (вълчанка) (автоимунно заболяване)
- Предишна хиперплазия на ендометриума (прекомерно разрастване на лигавицата на матката) (виж по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза (прогресивна загуба на слуха).

Причини за незабавно спиране на терапията:

Терапията трябва веднага да се спре, ако се появят някои от следните състояния или някои от състоянията споменати в Раздел “Не трябва да приемате Трисеквенс ако”:

- Жълтеница (жълто оцветяване на кожата и очите) или други проблеми с черния дроб
- Значимо повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие
- Бременност.

Хиперплазия на ендометриума (прекалено голямо разрастване на лигавицата на матката)

Установено е, че самостоятелното приемане на естрогени за дълъг период от време увеличава риска от развитие на ендометриална хиперплазия и рак на ендометриума (рак на лигавицата на матката). Приемът на прогестаген в комбинация с естроген, дори за кратко по време на Вашия цикъл, спомага значително за намаляване на този допълнителен риск.

При някои жени може да се наблюдава пробивно кръвотечение или зацапване по време на първите месеци от лечението с ХЗТ. Ако имате пробивно кръвотечение или зацапване, което продължава по-дълго от първите няколко месеца, или започва след известно време на ХЗТ, или продължава дори след като сте преустановили Вашата ХЗТ, трябва да съобщите на Вашия лекар възможно най-бързо.

Рак на гърдата

При всяка жена съществува риск от развитие на рак на гърдата, независимо дали приема или не ХЗТ. Този риск слабо се увеличава при жени, които са приемали ХЗТ повече от 5 години, в сравнение с жените



на същата възраст, които никога не са употребявали ХЗТ. Рискът се увеличава с продължителността на приемане на ХЗТ и се връща в нормални граници за няколко (най-много за 5) години след преустановяването на ХЗТ. Има доказателства, че ракът на гърдата при пациентки, приемащи непресъсната комбинирана (без кървене) терапия с конюгиран конски естроген (СЕЕ) и медроксипрогестерон ацетат (МРА) е малко по-голям по размер и по-често се разпространява към локалните лимфни възли отколкото при жени, които не се използвали този продукт.

При жени на възраст между 50 и 64 години, които не приемат ХЗТ, ще се диагностицират около 32 на 1000 случая на рак на гърдата. При използващите ХЗТ жени на възраст между 50 и 64 години, се откриват 6 и 19 допълнителни случая на 1000 съответно след 5 и 10 годишно лечение. Рискът не зависи от възрастта и остава същия, ако започнете ХЗТ на 40, 50 или 60 години.

Ако сте обезпокоена за риска от рак на гърдата, обсъдете рисковете и ползите от ХЗТ с Вашия лекар.

Кръвни съсиреци

Венозната тромбоза (понякога наричана тромбоза на дълбоките вени) е много рядко усложнение, което възниква, когато във вените, обикновено на прасеца, се образуват кръвни съсиреци, които причиняват зачервяване, оток и често болка в крака. Рядко тези съсиреци могат да се придвижат в кръвния ток, процес, който се нарича венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Ако съсирекът попадне в белия дроб, той може да предизвика запушване (белодробен емболизъм), което може да причини задух и остра болка в гърдите и/или колапс или припадък. В повечето случаи тези съсиреци се лекуват успешно, но много рядко състоянието може да се окаже тежко и дори фатално.

При всички жени съществува малка вероятност от наличие на кръвни съсиреци във вените на крака, белия дроб или други части на тялото, независимо дали приемат или не ХЗТ. Това означава, че за жени между 50 и 59 години, които са приемали ХЗТ 5 години, допълнителните случаи с ВТЕ са около 4 на 1000 за целия 5 годишен период, в сравнение с 3 случая при неприемалите ХЗТ. Рискът от ВТЕ, обаче нараства с възрастта; така, че за жени на възраст между 60 и 69 години, които са приемали ХЗТ 5 години, допълнителните случаи с ВТЕ са около 9 на 1000 за целия 5 годишен период, в сравнение с 8 случая при неприемалите ХЗТ. Тези кръвни съсиреци се наблюдават по-често през първата година от лечението с ХЗТ отколкото след това.

При някои пациентки вече съществува риск от развитие на ВТЕ, който може да се увеличи с употребата на ХЗТ. Ако Вие или член на Вашето



семейство сте имали ВТЕ; ако тежите много над нормата; ако страдате от заболяване наречено системен лупус еритематодес (вълчанка); или сте имала няколко спонтанни аборта; или в момента се лекувате с медикаменти за разреждане на кръвта (напр. варфарин), тогава ХЗТ може да увеличи риска от развитие на ВТЕ. Ако някое от гореспоменатите твърдения се отнася за Вас, моля, информирайте Вашия лекар.

Рискът от ВТЕ може временно да се увеличи при дълготрайно обездвижване, при масивни травми или голяма хирургична операция. Ако знаете, че Ви предстои операция с последващо дълготрайно обездвижване, особено хирургическа интервенция, засягаща корема или краката, моля, информирайте Вашия лекар. За да се намали риска от ВТЕ, Вие може да бъдете помолена да преустановите приема на ХЗТ 4 до 6 седмици преди хирургичната намеса. След като сте напълно раздвижена, Вие ще можете отново да продължите с Вашата терапия.

Ако се появи болезнен оток на крака Ви или внезапна болка в гърдите с чувство на затруднено дишане, Вие трябва да преустановите приема на Вашата ХЗТ и незабавно да се свържете с Вашия лекар, тъй като това може да са ранни симптоми на ВТЕ.

Сърдечно заболяване

Заболяване на коронарните артерии има когато притокът на кръв и хранителни вещества към сърцето е ограничен. Това може да бъде причинено от отлагания на мазнини (напр. при атеросклероза) или от наличието на кръвни съсиреци (тромбоза). Резултатът е стенокардия – гръдна болка, която се разпространява към лявата ръка, шията, челюстта или рамото; в тежки случаи – сърдечен инфаркт.

Резултатите от 2 големи проучвания предполагат, че ХЗТ не оказва благоприятен ефект при сърдечно заболяване. Жените в тези проучвания, приемали таблетки за ХЗТ, съдържащи конюгирани конски естрогени (СЕЕ) и медроксипрогестерон ацетат (МРА), показват леко повишен риск от сърдечно заболяване през първата година на употребата. За други ХЗТ продукти има само ограничени данни от рандомизирани контролирани изпитвания изучаващи ефектите върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност. Но не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

Ако някога сте страдали от стенокардия или сте прекарвали инфаркт, трябва да обсъдите с Вашия лекар потенциалните рискове и ползи от употребата на ХЗТ.



Инсулт

Рискът от инсулт се увеличава при всички жени с възрастта. Честотата на инсулт е около 3 на всеки 1000 жени на възраст 50 – 59 години и 11 на 1000 жени на възраст 60 – 69 години. Вероятността за получаване на инсулт се увеличава при наличието на високо кръвно налягане, пушене, прекомерна употреба на алкохол или неравномерен ритъм на сърцето (предсърдно мъждене).

Скорошни проучвания предполагат, че ХЗТ слабо увеличава риска от инсулт.

Средно 3 на 1000 от жените на възраст между 50 и 59 години биха получили инсулт за 5 годишен период. При жените, които получават ХЗТ те ще бъдат 4 на 1000. 11 на 1000 от жените на възраст между 60 и 69 години биха получили инсулт за 5 годишен период, докато при приемащите ХЗТ това число ще бъде 15 на 1000.

Рак на яйчниците

Съвременни данни предполагат, че при жените с отстранена матка, които са получавали поне 5-10 години ХЗТ само с естроген, може да има леко повишен риск от развитие на рак на яйчниците в сравнение с тези, които никога не са били на ХЗТ. Не е установено дали продължителната употреба на комбинирана естроген/прогестаген ХЗТ дава различен риск от този при самостоятелната естрогенна терапия.

Други състояния

Вашият лекар може да пожелае да Ви проследи по-внимателно:

- Ако имате бъбречно заболяване, терминална бъбречна недостатъчност или нарушена сърдечна функция.
- Ако по време на хормоналната заместителна терапия Вие имате хипертриглицеридемия (високи нива на мастите в кръвта), тъй като това може да доведе в редки случаи до развитие на панкреатит.

Ако Ви се налагат изследвания на кръвта, осведомете Вашия лекар, че приемате Трисеквенс тъй като естрогенът може да промени резултатите от някои тестове.

Няма доказателства, че ХЗТ подобрява процеса на запаметяване, мислене, заучаване и преценяване (познавателни функции). Има някои доказателства, че при жени по-възрастни от 65 години продуктите, съдържащи конюгирани конски естрогени (СЕЕ) и медроксипрогестерон ацетат (МРА), увеличават риска от вероятна загуба на интелектуалните способности (деменция).



Не е известно дали това се отнася за по-млади жени и за жени, приемащи други продукти за ХЗТ.

Бременност и кърмене

Не приемайте Трисеквенс, ако сте бременна или кърмите.

Употреба на други медикаменти

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори такива, които не са Ви предписани.

Следните медикаменти могат да намалят действието на Трисеквенс: антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин) и антиинфекциозни (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц, ритонавир и нелфинавир).

Билкови препарати съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат също да намалят ефекта на Трисеквенс.

Лекарства, съдържащи кетоконазол (противогъбично средство) могат да увеличат действието на Трисеквенс.

3. Как да приемате Трисеквенс

Винаги приемайте Трисеквенс точно както Ви е предписал Вашия лекар. Ако не сте сигурни, се консултирайте с Вашия лекар или фармацевт.

Ако все още имате менструация или преминавате от друга секвенциална (последователна) хормонална заместителна терапия, вземете първата таблетка на петия ден от цикъла си. Ако нямате менструация или тя е нередовна, Вие можете да започнете лечението във всеки удобен за Вас ден. Това важи също, ако не използвате ХЗТ или преминавате от медикамент за продължителна комбинирана ХЗТ.

Взимайте една таблетка веднъж дневно, приблизително по едно и също време, в следния ред: естрогенна терапия (синя филмирана таблетка) за 12 дни, последвана от 10 дни естроген/прогестаген терапия (бяла филмирана таблетка) и 6 дни лечение с естроген (червена филмирана таблетка). Обикновено по време на приема на червените таблетки се явява кървене, подобно на менструалното.

След према на последната червена таблетка, на другия ден лечението продължава с първата синя таблетка от следващата опаковка.

Приемете таблетката с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода).

За облекчаване на менопаузалните симптоми трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, облекчаваща симптомите, за най-кратък период от време. Съобщете на Вашия лекар, ако нямате подобрене на



симптомите след 3 месеца лечение. Терапията трябва да продължи само тогава, когато ползата надвишава риска.

Ако по някаква причина бихте искали да спрете лечението с Трисеквенс, моля обсъдете решението си с Вашия лекар. Той ще Ви обясни последиците от спиране на лечението и ще обсъди с Вас други възможности за терапия.

Ако сте приели повече Трисеквенс отколкото трябва

Посъветвайте се с Вашият лекар или фармацевт, ако сте приели повече таблетки Трисеквенс от предписаното. Предозирането на Трисеквенс може да причини неразположение или повръщане.

Ако сте забравили да вземете Трисеквенс

Не взимайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози. Ако един ден сте забравили да вземете таблетка, изхвърлете я и продължете лечението както обикновено. Неприетата доза може да повиши вероятността от поява на пробивно кръвотечение или зацапване.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички медикаменти и Трисеквенс може да има нежелани реакции.

По време на лечение с Трисеквенс могат да възникнат следните нежелани реакции:

Много чести:

(>10% - повече от 1 на 10)

- Болка или напрежение в гърдите
- Нередовна менструация или масивно кървене по време на Вашия цикъл

Чести

(≥1% и <10% - по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100)

- Гъбична генитална инфекция или вагинално възпаление
- Задръжка на течности
- Депресия или влошаване на съществуваща депресия
- Главоболие, мигрена или влошаване на съществуваща мигрена
- Гадене (неразположение)
- Коремна (стомашна)болка, разпъване или дискомфорт
- Крампи на краката или болки в гърба



- Оток на гърдите или увеличение на гърдите
- Фиброми на матката (доброкачествен тумор на матката) или влошаване или рецидив на фибромите на матката
- Периферни отоци (оток по ръцете и краката)
- Увеличаване на теглото.

Нечести

($\geq 0.1\%$ и $< 1\%$ - по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1000)

- Свърхчувствителност (алергична реакция)
- Нервност
- Повърхностно възпаление на вена, свързано с тромбоза (кръвен съсирек)
- Метеоризъм/газове или подуване на корема
- Косопад или хирзутизъм (прекомерно окосмяване по лицето и тялото) или акне
- Сърбеж
- Уртикария
- Хиперплазия на ендометриума (прекомерно разрастване на лигавицата на матката).
- Болезнена менструация
- Неэффективна терапия.

Редки

($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$ - по-малко от 1 на 1000, но повече от 1 на 10000)

- Белодробен емболизъм (кръвен съсирек) (Виж също Раздел 2. “Преди да приемате Трисеквенс”)
- Дълбоко възпаление на вена, свързано с тромбоза (кръвен съсирек)

Много редки (до 0.01% - по-малко от 1 на 10000)

- Рак на ендометриума (рак на лигавицата на матката)
- Безсъние
- Тревожност
- Повишено или намалено либидо
- Замаяност
- Нарушения на зрението
- Влошаване на високо кръвно налягане



- Миокарден инфаркт и инсулт
- Нарушено храносмилане или повръщане
- Заболяване на жлъчния мехур, жлъчни камъни, влошаване или рецидивирание на жлъчните камъни
- Себорея (заболяване със свръхсекреция на мастните жлези, което прави кожата мазна и лъскава)
- Обрив или ангионевротичен оток (тежка алергична реакция)
- Генитален и вагинален сърбеж
- Намаление на теглото
- Повишаване на кръвното налягане.

Рак на гърдата

Според данни от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване, the Women's Health Initiative (WHI), общият рискът от рак на гърдата, нараства с увеличаване на продължителността на използване на ХЗТ при приемащи или приемали доскоро ХЗТ пациентки. Няколко епидемиологични проучвания докладват, общо повишен риск от рак на гърдата за естроген-прогестин комбинирана ХЗТ в сравнение със самостоятелната естрогенова терапия.

Абсолютният риск, изчислен от епидемиологичното Million Women Study (MWS) и WHI проучване, е представен по-долу:

MWS оценява от известното средно разпространение на рак на гърдата в развитите страни, че :

- За жени неупотребяващи ХЗТ, за приблизително 32 на всеки 1000 се очаква да имат рак на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- За 1000 жени приемащи или приемали наскоро ХЗТ, броят на допълнителните случаи по-време на съответния период ще бъде:
 За тези на самостоятелна естроген заместваща терапия:
 Между 0 и 3 (най-близка оценка 1.5) за 5 годишна употреба.
 Между 3 и 7 (най-близка оценка 5) за 10 годишна употреба.
 За тези на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ:
 Между 5 и 7 (най-близка оценка 6) за 5 годишна употреба.
 Между 18 и 20 (най-близка оценка 19) за 10 годишна употреба.

WHI оценява, че след 5.6 годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, допълнителни 8 случая на ~~инвазивен~~ рак на



гърдата ще се дължат на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (СЕЕ+МРА) на 10 000 човеко-години.

Според изчисленията от данните от проучванията се оценява, че:

- За 1000 жени в плацебо групата около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще се диагностицират за 5 години.
- За 1000 жени които използват естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (СЕЕ+МРА) броя на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 9 (най-близка оценка 4) за 5 годишна употреба.

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени, които приемат ХЗТ е много подобен на този на жените, които започват ХЗТ независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години).

Рак на ендометриума

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и рак на ендометриума нараства с увеличаване на продължителността на използване на естрогени като самостоятелно лечение. Според данните от епидемиологичните проучвания, най-близката оценка на риска от рак на ендометриума са, че за жени неупотребяващи ХЗТ, 5 на всеки 1000 се очаква да имат рак на ендометриума, диагностициран на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген, докладваното увеличение на риска от рак на ендометриума при приемащите само естроген варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с неупотребявалите. Добавянето на прогестаген към самостоятелната терапия с естроген значително намалява този увеличен риск.

Следните нежелани лекарствени реакции се свързват с лечението с естроген/прогестаген:

- Хлоазма, мултиформена еритема, еритема нодозум и васкуларна пурпура (кожни заболявания).
- Вероятна деменция

Ако забележите някакви нежелани лекарствени реакции, включително неупоменати в тази листовка, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. Как да съхранявате Трисеквенс

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник.
Съхранявайте календарната дискова опаковка във външната картонена
опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте Трисеквенс след изтичане на срока на годност, означен
на етикета и опаковката.

Последна редакция

Април 2004 г.

Trisequens® е търговска марка, собственост на Novo Nordisk FemCare
AG, Switzerland

© 2005

Novo Nordisk A/S

