

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tri-Regol

obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

I. ružové obalené tablety

Každá obalená tableta obsahuje 30 mikrogramov etinylestradiolu a 50 mikrogramov levonorgestrelu.

II. biele obalené tablety

Každá obalená tableta obsahuje 40 mikrogramov etinylestradiolu a 75 mikrogramov levonorgestrelu.

III. okrové obalené tablety

Každá obalená tableta obsahuje 30 mikrogramov etinylestradiolu a 125 mikrogramov levonorgestrelu.

Pomocné látky so známym účinkom:

33 mg monohydrátu laktózy, 22,013 mg sacharózy a 0,002175 mg sodíka v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalené tablety

I. Ružové lesklé bikonvexné okrúhle cukrom obalené tablety.

II. Biele lesklé bikonvexné okrúhle cukrom obalené tablety.

III. Okrové lesklé bikonvexné okrúhle cukrom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna hormonálna antikoncepcia

Tri-Regol je indikovaný dospelým.

Tri-Regol je indikovaný len po prvej menštruácii.

Tri-Regol nie je indikovaný po menopauze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať tablety Tri-Regol

Tablety sa musia užívať perorálne v poradí podľa smeru šípok na balení, každý deň približne v rovnakom čase, v prípade potreby sa zapíjajú trochu tekutiny.

Jedna tableta sa užíva denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní. Každé nasledovné balenie sa začne užívať po 7-dňovom intervale bez užívania tabliet, počas ktorého zvyčajne dochádza ku krvácaniu z vysadenia.

Zvyčajne sa začne na 2. - 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť do začiatku užívania ďalšieho balenia.

Ako začať užívať Tri-Regol

Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie (počas posledného mesiaca)

Užívateľka má začať užívať tablety v 1. deň jej menštruačného cyklu (= prvý deň jej menštruačného krvácania). Začať s užívaním Tri-Regolu v 2. - 5. deň menštruačného cyklu je povolené, počas prvých 7 dní užívania tabliet sa však odporúča nehormonálna doplnková antikoncepcia (ako je kondóm a spermicídny prípravok).

Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia, antikoncepcný krúžok, antikoncepcná náplast')

Užívanie Tri-Regolu má začať v deň, keď používateľka užila poslednú aktívnu tabletu z predchádzajúceho blistra s perorálnou antikoncepciou (alebo odstránila antikoncepcnú náplast' alebo krúžok) alebo najneskôr v deň po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet (alebo po období užívania placebo tabliet, období bez náplasti alebo bez krúžku) predchádzajúcej antikoncepcie.

Prechod z antikoncepcnej metódy obsahujúcej výlučne gestagén (minitableta, injekcia, implantát)

Užívateľka môže prerušiť užívanie minitablety v ktorýkoľvek deň (prechod z implantátu: v deň odstránenia implantátu, prechod z injekčnej formy: v deň, kedy mala byť podaná ďalšia injekcia). V každej z týchto situácií má byť užívateľke poradené, aby použila doplnkovú antikoncepcnú metódu počas prvých 7 dní užívania tabliet.

Po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať s užívaním ihneď. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepcné opatrenia.

Po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Pre dojčiace ženy - pozri časť 4.6.

Keďže obdobie nasledujúce bezprostredne po pôrode je spojené so zvýšeným rizikom tromboembólie, ženám, ktoré nedojčia, sa má odporučiť, aby začali s užívaním na 21. - 28. deň po pôrode alebo po potrate v 2. trimestri. Žene sa má tiež odporučiť, aby navyše používala bariérovú metódu antikoncepcie počas prvých 7 dní užívania tabliet, ak začala užívať tablety neskôr. Ak však už došlo k pohlavnému styku, pred začatím užívania tabliet sa má vylúčiť gravidita alebo počkať na jej prvé menštruačné krvácanie.

Vynechanie tabliet

Ak sa užitie tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, dodatočná antikoncepcia nie je potrebná a zvyšné tablety sa majú užiť ako zvyčajne.

Ak sa užitie tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

- Užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dobu dlhšiu ako 7 dní.
-
- Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-vaječníky sa vyžaduje nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

Pre bežnú prax z toho vyplývajú nasledovné odporúčania:

1. týždeň

Žena musí užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, ako si spomenie, aj keby to znamenalo, že má užiť dve tablety súčasne. Potom môže pokračovať v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše musí používať počas nasledujúcich 7 dní bariérovú metódu antikoncepcie, napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, je potrebné zvážiť možnosť otehotnenia. Čím viac tabliet bolo vynechaných a čím bližšie boli tieto tablety k intervalu bez užívania tabliet, tým je riziko otehotnenia vyššie.

2. týždeň

Žena musí užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, ako si spomenie, aj keby to znamenalo, že má užiť dve tablety súčasne. Potom má pokračovať v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Za podmienky, že tablety sa počas siedmich dní pred vynechanou tabletou užívali správne, nie je potrebné prijať ďalšie antikoncepčné opatrenia. Avšak, ak táto podmienka nie je splnená alebo ak bolo vynechaných viac ako jedna tableta, žene sa má odporučiť použitie aj inej antikoncepčnej metódy počas siedmich dní.

3. týždeň

Vzhľadom na nasledujúci interval bez užívania tabliet hrozí riziko zlyhania antikoncepčnej ochrany. Prijatie ďalších antikoncepčných opatrení nie je potrebné pri dodržaní niektorého z dvoch nasledovných alternatívnych postupov, a to za podmienky, že tablety sa počas siedmich dní pred vynechanou tabletou užívali správne. Ak táto podmienka nie je splnená, žene sa má poradiť dodržanie prvej z týchto dvoch alternatív a súčasné použitie inej antikoncepčnej metódy počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, ako si spomenie, aj keby to znamenalo, že má užiť dve tablety súčasne. Potom môže pokračovať v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívať tablety z ďalšieho balenia má následne začať okamžite po doužívaní súčasného balenia. Výskyt krvácania z vysadenia je nepravdepodobný pred doužitím druhého balenia, ale počas užívania tabliet sa môže vyskytnúť špinenie alebo medzimenštruálne krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby ukončila užívanie tabliet zo súčasného balenia. V takom prípade má žena dodržať interval bez užívania tabliet maximálne po dobu 7 dní, vrátane dní, kedy došlo k vynechaniu tabliet, a následne má pokračovať v užívaní ďalšieho balenia.

Ak žena zabudla užiť niekoľko tabliet a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania hormónov, musí sa zvážiť možnosť gravidity.

V prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych príznakov absorpcia liečiv nemusí byť úplná a musia sa prijať ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak sa do 3 až 4 hodín po užití obalenej tablety vyskytne vracanie alebo silná hnačka, žena sa má riadiť pokynom týkajúcim sa vynechania obalených tabliet, ako sa uvádza v časti „Postup pri vynechaní tabliet“. Žena musí užiť správnu farebnú účinnú tabletu (tablety) z ďalšieho balenia.

Ako oddialiť alebo upraviť menštruáciu

Na oddialenie menštruácie má žena pokračovať v užívaní tabliet z poslednej účinnej fázy (okrové tablety) z ďalšieho balenia Tri-Regolu s vynechaním intervalu bez užívania tabliet. Ak si želá oddialiť menštruáciu o viac ako 10 dní, má použiť balenie s monofázickými COC s podobnou alebo vyššou dávkou gestagénu. Po dosiahnutí požadovaného oneskorenia môže pokračovať v pravidelnom užívaní Tri-Regolu po zvyčajnom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet.

Aby sa menštruácia upravila na iný deň v týždni, žene možno odporučiť, aby skrátila nastávajúci interval bez užívania tabliet o toľko dní, koľko potrebuje. Čím kratší je interval, tým vyššie je riziko, že nebude mať krvácanie z vysadenia a že počas užívania druhého balenia môže zaznamenať medzimenštruálne krvácanie a špinenie. Je dôležité zdôrazniť, že obdobie bez užívania tabliet sa nesmie predlžovať.

Osobitné skupiny pacientok

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Tri-Regolu u pediatrickej populácie pred pubertálnym vekom.

Staršie pacientky

Tri-Regol nie je indikovaný ženám po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Tri-Regol je kontraindikovaný u žien so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Tri-Regol nebol špecificky skúmaný u pacientok s poruchou funkcie obličiek.

Odporúča sa opatrné užívanie, nakoľko značná časť liečiv sa vylučuje močom.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Perorálna antikoncepcia sa nemá užívať u žien s ktorýmkoľvek z nasledujúcich stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu užívania COC, užívanie lieku sa musí okamžite ukončiť.

- prítomnosť alebo riziko venózneho tromboembólie (VTE)
 - venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
 - známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4),
- prítomnosť alebo riziko arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
 - známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
 - migréna s fokálnymi neurologickými symptómami v anamnéze.
 - vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - *diabetes mellitus* s cievnymi symptómami
 - závažná hypertenzia
 - závažná dyslipoproteínémia,
- migréna bez aury vo veku od 35 rokov (pozri časť 4.4)
- komplikovaná porucha chlopní (s pľúcnou hypertenziou, rizikom fibrilácie predsieni alebo subakútnou bakteriálnou endokarditídou),
- porucha očí cievnej príčiny,
- závažné pečenné ochorenie prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenných funkcií na normálne hodnoty,

- známe alebo suspektné malignity (napr. genitálnych orgánov alebo prsníka) ovplyvniteľné pohlavnými steroidmi,
- nádory pečene prítomné alebo v anamnéze (benígne alebo malígne),
- abnormálne vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou,
- tehotenstvo alebo podozrenie na tehotenstvo,
- menej ako 6 týždňov po pôrode, ak žena dojčí (pozri časť 4.6)
- precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie Tri-Regolu s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím užívania alebo opätovným začatím užívania Tri-Regolu a v pravidelných intervaloch sa má urobiť kompletne lekárske vyšetrenie, odvolávajúce sa na kontraindikácie (časť 4.3) a upozornenia (časť 4.4). Pravidelné lekárske posudky sú tiež dôležité, nakoľko kontraindikácie (ako je prechodná ischemická porucha) alebo rizikové faktory (ako je dedičná venózna alebo arteriálna trombóza) sa môžu po prvýkrát objaviť počas užívania COC. Časť a povaha vyšetrení sa majú zakladať na štandardných postupoch a majú byť prispôbené individuálnym potrebám ženy a majú zahŕňať meranie krvného tlaku, vyšetrenie prsníkov, brucha a panvy, vrátane cytológie z krčka maternice.

Žena má byť upozornená, že COC nechráni pred infekciou vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Upozornenia

V prípade prítomnosti ktoréhokoľvek zo stavov/rizikových faktorov uvedených nižšie treba zvážiť prínos COC v porovnaní s možným rizikom vyplývajúcim z jej užívania u každej ženy zvlášť a tieto riziká s ňou prediskutovať predtým, než sa rozhodne obalené tablety užívať. Ak počas užívania dôjde k zhoršeniu, exacerbácii alebo prvému prejavu niektorého z týchto stavov alebo rizikových faktorov, žena má kontaktovať lekára. Lekár potom musí rozhodnúť, či sa má užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie prerušiť.

Cirkulačné poruchy

Epidemiologické štúdie ukázali, že výskyt venóznej tromboembólie (VTE) u žien, užívajúcich perorálnu antikoncepciu s nízkym obsahom estrogénu (< 50 mikrogramov etinylestradiolu), sa pohybuje v rozmedzí asi 20 až 40 prípadov na 100 000 pacientorokov, ale odhad rizika kolíše v závislosti od gestagénu. V porovnaní s tým je výskyt VTE u neužívateľiek 5 až 10 prípadov na 100 000 pacientorokov. Užívanie COC má za následok zvýšené riziko VTE v porovnaní s jej neužívaním.

Zvýšené riziko VTE je najvyššie počas prvého roku, kedy žena užíva kombinovanú perorálnu antikoncepciu. Toto zvýšené riziko je nižšie ako riziko VTE v súvislosti s graviditou. Incidencia VTE súvisiacej s graviditou sa odhaduje na 60 prípadov na 100 000 tehotenstiev.

VTE je fatálna v 1 – 2 % prípadov.

Celkové absolútne riziko (incidencia) VTE pre kombinovanú perorálnu antikoncepciu s obsahom levonorgestrelu a 30 mikrogramov etinylestradiolu je približne 20 prípadov na 100 000 pacientorokov. Epidemiologické štúdie taktiež spájajú užívanie COC so zvýšeným rizikom arteriálnej trombózy a tromboembolickej choroby, ako je infarkt myokardu, mozgová mŕtvica, hlboká venózna trombóza a pulmonálna embólia.

Mimoriadne zriedkavo sa vyskytla trombóza u užívateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie v iných cievach, napr. v pečňových, mezenterických, renálnych, cerebrálnych alebo retinálnych vénach a artériách. Nedospelo sa k jednotnému názoru, či sa tieto príhody vyskytujú v súvislosti s užívaním perorálnej antikoncepcie.

Symptómom venózne alebo arteriálnej trombotickej/tromboembolickej alebo cerebrovaskulárnej príhody môže byť:

- jednostranná bolesť a/alebo opuch nohy
- náhla silná bolesť na hrudníku, bez ohľadu na to, či vyžaruje do ľavej ruky alebo nie
- náhly nástup dýchavičnosti
- prudký záchvat kašľa
- akákoľvek nezvyčajná, silná, zdlhávajúca bolesť hlavy
- náhla čiastočná alebo úplná strata zraku
- diplopia
- nezrozumiteľná reč alebo afázia
- vertigo
- kolaps s fokálnym záchvatom alebo bez neho
- slabosť alebo veľmi výrazné znecitlivenie, náhle postihujúce jednu stranu alebo časť tela
- motorické poruchy
- „akútne brucho“.

Riziko venózných tromboembolických komplikácií u užívateľiek COC zvyšuje:

- stúpajúci vek (najmä nad 35 rokov).
- pozitívna rodinná anamnéza (venózna tromboembólia u súrodencov kedykoľvek alebo u rodičov v pomerne mladom veku). Ak je podozrenie na dedičnú predispozíciu, musí ženu pred rozhodnutím o užívaní ktorejkoľvek hormonálnej antikoncepcie vyšetriť špecialista.
- obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m²).
- dlhšia imobilizácia, väčší chirurgický výkon, akýkoľvek chirurgický výkon na nohách alebo rozsiahlejšia trauma. V týchto prípadoch je vhodné prerušiť užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie (pri plánovaných chirurgických výkonoch najmenej štyri týždne pred výkonom) a pokračovať v užívaní nie skôr ako dva týždne po kompletnej remobilizácii.
- iné zdravotné stavy spojené s VTE: rakovina, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
- o novej úlohe varikózných žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy nie je názorová zhoda.

Riziko arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej príhody u užívateľiek COC zvyšuje:

- stúpajúci vek (najmä nad 35 rokov),
- fajčenie (pri silnom fajčení ďalej narastá riziko, najmä u žien nad 35 rokov),
- dyslipoproteinémia,
- hypertenzia,
- obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m²),
- pozitívna rodinná anamnéza (výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodencov alebo rodiča, najmä v pomerne mladom veku). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) poradiť s odborným lekárom,
- migréna,
- iné zdravotné stavy spojené s nežiadúcimi vaskulárnymi stavmi: *diabetes mellitus*, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcovej chlopne a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia, a systémový *lupus erythematosus*.

Musí sa uvažovať zvýšené riziko tromboembólie počas gravidity a najmä v šestonedelí (pre viac informácií pozri časti 4.3 a 4.6).

Medzi ďalšie ochorenia, ktoré sa spájajú s nežiaducimi vaskulárnymi príhodami, patrí *diabetes mellitus*, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenia čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.

Dôvodom na okamžité prerušenie užívania COC a určenie príčiny môže byť zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény (čo môže byť skorým príznakom cerebrovaskulárnej príhody) alebo výskyt bolesti hlavy s novým vzorom (recidivujúca, pretrvávajúca alebo závažná) v priebehu užívania COC (pozri časť 4.3).

Biochemickými faktormi, ktoré môžu indikovať hereditárnu alebo získanú predispozíciu na venóznou alebo arteriálnu trombózu sú: rezistencia na aktivovaný proteín C (APC), hyperhomocysteinémia, deficit antitrombínu III, deficit proteínu C, proteínu S, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupus anticoagulant).

Neexistuje konsenzus o tom, či kľúčové žily a povrchová tromboflebitída zohrávajú úlohu v súvislosti s tromboembóliou.

Pri zvažovaní pomeru prínosu a rizika má lekár rátať s tým, že adekvátna liečba stavu môže znížiť pridružené riziko trombózy a že riziko spájané s graviditou je vyššie ako to, ktoré sa spája s užívaním nízкодávkovej COC.

Nádory

Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre rakovinu krčka maternice je pretrvávajúca infekcia ľudským papiloma vírusom (human papillomavirus, HPV). V niektorých epidemiologických štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých používateľiek COC, pretrvávajúca však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať iným príčinám, ako je cervikálny skrining a sexuálne správanie, vrátane používania bariérovej metódy antikoncepcie.

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v období 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú.

Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnostike musí uvažovať o nádore pečene.

Ostatné stavy

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

U žien, u ktorých sa počas užívania antikoncepčných tabliet rozvinula ťažká depresia, sa má ukončiť užívanie tabliet a má sa im odporučiť, aby používali alternatívnu antikoncepčnú metódu počas zisťovania, či ich príznaky sú spôsobené perorálnou antikoncepciou. Ženy, ktoré už v minulosti ochoreli na depresiu, musia byť starostlivo monitorované a v prípade relapsu príznakov depresie sa má užívanie perorálnej antikoncepcie ukončiť.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo u žien, ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Ženy s hyperlipidémiou majú byť starostlivo monitorované, ak si želajú užívať antikoncepčné tablety.

Očné lézie: Pri užívaní perorálnej antikoncepcie boli hlásené prípady retinálnej trombózy. Perorálna antikoncepcia sa musí vysadiť, ak dôjde k nevysvetliteľnej čiastočnej alebo celkovej strate zraku, výskytu proptózy alebo diplopie, edému papily alebo retinálnym cievnym léziám.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Iba v týchto zriedkavých prípadoch sa odporúča okamžité vysadenie COC. Ak sa u osoby s už existujúcou hypertenziou počas užívania COC vyskytne pretrvávajúce zvýšenie krvného tlaku alebo výrazné zvýšenie krvného tlaku a neodpovedá adekvátne na antihypertenznú liečbu, COC sa má vysadiť. Ak sa uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normotenzných hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a súbežným užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledovné stavy, ale potvrdenie súvislosti s COC nie je preukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žľčové kamene, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky vrodeného a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečenej funkcie až do času, kým sa pečenej funkcie nevrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky, ktorá sa po prvýkrát objavila v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžaduje prerušenie užívania COC. Steroidy môžu byť slabo metabolizované u pacientok s hepatálnou insuficienciou.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, nič nenasvedčuje potrebe meniť terapeutický režim u žien s *diabetes mellitus*, užívajúcich nízko dávkovú COC (<50 mikrogramov etinylestradiolu). Ženy s *diabetes mellitus* musia však byť starostlivo sledované počas užívania COC.

Počas užívania COC sa vyskytlo zhoršenie Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Niekedy sa môže objaviť chloazma, najmä u žien, ktoré majú v anamnéze *chloasma gravidarum*. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Ženy s hyperlipidémiou majú byť starostlivo sledované, ak sa rozhodnú užívať perorálnu antikoncepciu.

Počas užívania Tri-Regolu sa nemajú užívať rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) z dôvodu rizika zníženia plazmatických koncentrácií a znížených klinických účinkov Tri-Regolu (pozri časť 4.5).

Zvýšenie hladiny ALT

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie spôsobené vírusom hepatitídy C (hepatitis C virus, HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s ribavirínom alebo bez ribavirínu, bolo pozorované zvýšenie hladiny transamináz (ALT) na viac ako päťnásobok hornej hranice normálu (HHN) výrazne častejšie u žien, užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Zvýšenie hladiny ALT sa pozorovalo aj pri liekoch na liečbu infekcií spôsobených vírusom hepatitídy C (HCV) obsahujúcich glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časti 4.3 a 4.5).

Zníženie účinnosti

Účinnosť COC sa môže znížiť v prípade vynechania tabliet, gastrointestinálnych porúch (vracania alebo hnačky) (pozri časť 4.2), alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

Pri užívaní ktorejkoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž. Ak sa vylúčia nehormonálne príčiny, môže sa zvážiť COC s vyššou hladinou hormónu.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania obalených tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívala pred prvým vynechaným krvácaním podľa týchto pokynov, alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, musí sa gravidita pred ďalším užívaním COC vylúčiť.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy a sacharózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou, intoleranciou fruktózy alebo deficitom sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Je potrebné oboznámiť sa s informáciami o predpisovaní a súbežnom podávaní liekov, aby sa identifikovali možné interakcie.

Farmakodynamické interakcie

Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, s ribavirínom alebo bez ribavirínu, glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir môže zvýšiť riziko zvýšenia ALT (pozri časti 4.3 a 4.4).

Preto musia užívateľky Tri-Regolu pred začiatkom liečby týmito liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy). Tri-Regol sa môže opäť začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito liekovými režimami.

Farmakokinetické interakcie

Vplyv iných liekov na Tri-Regol

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas asi 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávať.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce lieky indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú metódu alebo inú antikoncepčnú metódu. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby liekom a počas 28 dní od jej ukončenia.

Ak táto liečba presiahne dobu po doužívanie tabliet z balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa má začať hneď po predchádzajúcom, s vynechaním zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám, dlhodobo liečeným liečivami indukujúcimi enzýmy, sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna antikoncepčná metóda.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov), napr.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín, a liečivá určené na liečbu HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa s preskripčnými informáciami súbežne podávaných HIV/HCV liekov, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú antikoncepčnú metódu.

Vplyv Tri-Regolu na iné lieky

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvniť metabolizmus určitých iných liečiv, čo môže ovplyvniť koncentrácie v plazme a tkanivách:

Cyklosporín

Perorálna antikoncepcia môže inhibovať metabolizmus cyklosporínu v pečeni, čo má za následok zvýšený výskyt nežiaducich udalostí.

Lamotrigín

Preukázalo sa, že COC indukuje metabolizmus lamotrigínu, čo má za následok subterapeutické koncentrácie lamotrigínu v plazme.

Tizanidín

Perorálna antikoncepcia môže z dôvodu inhibície metabolizmu tizanidínu cez CYP1A2 zosilniť účinok tizanidínu na zníženie krvného tlaku. Pri predpisovaní tizanidínu užívateľkám COC treba vzhľadom k úzkemu terapeutickému oknu tizanidínu postupovať s opatrnosťou.

Teofylín

Klírens teofylínu je mierne znížený u žien užívajúcich COC. Ak sa vyskytnú nežiaduce účinky teofylínu (bolesť hlavy, nevoľnosť, chvenie), môže byť potrebné zníženie dávky teofylínu.

Kortikosteroidy

Krvné hladiny súbežne užívaných kortikosteroidov môžu byť zvýšené u žien užívajúcich COC. Klinický význam tejto interakcie ostáva neznámy.

Levotyroxín

Liečba estrogénom môže viesť k zníženiu voľného tyroxínu a k zvýšeniu TSH u žien s hypotyreózou, ktoré sa liečia levotyroxínom. Kombináciu možno použiť pri úprave dávky.

Troleandomycín

Troleandomycín môže zvýšiť riziko intrahepatálnej cholestázy pri súbežnom podávaní s COC.

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenevých, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov krvnej zrážavosti a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Tri-Regol je kontraindikovaný počas potvrdenej gravidity alebo pri podozrení na ňu..

Ak žena počas užívania Tri-Regolu otehotnie, užívanie sa musí ihneď ukončiť.

Rozsiahle epidemiologické štúdie však nezaznamenali zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu pred graviditou, ani teratogénny vplyv antikoncepčných tabliet, nedopatrením užitých v ranej gravidite.

Dojčenie

Laktácia môže byť ovplyvnená antikoncepčnými tabletami, ktoré môžu znižovať množstvo materského mlieka a meniť jeho zloženie. Preto sa perorálna kombinovaná antikoncepcia nemá užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3). Do materského mlieka sa môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu dieťa ovplyvniť.

Fertilita

Obnovenie fertility po ukončení užívania CHC je bez oneskorenia. Po ukončení užívania hormonálnej antikoncepcie sa môže u niektorých pacientok vyvinúť amenorea, anovulácia a infertilita. Táto infertilita sa však vo väčšine štúdií ukázala ako dočasná. Väčšina žien začne opäť ovulovať približne dva až štyri týždne po ukončení užívania tabliet.

Amenorea s anovuláciou: častejšia u žien s nepravidelným cyklom v anamnéze.

Pri jej dlhom trvaní sa pred ďalším predpísaním lieku má žena vyšetriť na poruchy hypofýzy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tri-Regol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky zvyčajne nevyžadujú prerušenie liečby a zahŕňajú: depresiu, zmeny nálady, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, cholelitiázu, akné, chloazmu, citlivosť prsníkov, bolesť prsníkov, metrorágiu, prírastok hmotnosti.

Incidenca nežiaducich účinkov je k dispozícii nižšie a je definovaná podľa MedDRA konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Počas užívania etinylestradiolu/levonorgestrelu boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		Vaginitída, vrátane kandidózy				
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Karcinóm prsníka	Adenóm hypofýzy s prolaktinómom (zriedkavo sprevádzané galaktoreou)	Benígny nádor pečene (napr. fokálna nodulárna hyperplázia), adenóm pečene, hepatocelulárny karcinóm	
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita		Exacerbácia symptómov vrodeného alebo získaného angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy			Retencia tekutín, zmena chuti do jedla (zvýšenie alebo zníženie)	Glukózová intolerancia, hyperlipidémia	Exacerbácia a porfýrie	Hypercholesterolemia, hypertriglyceridémia
Psychické poruchy		Depresia, zmeny nálad,	Znížené libido, zvýšené libido, strata libida, nervozita			Iritabilita
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Migréna		Cerebrovaskulárna príhoda, Sydenhamova chorea	Cerebrovaskulárna porucha, zhoršenie epilepsie, závraty
Poruchy oka				Neznášanlivosť kontaktných šošoviek	Optická neuritída, trombóza sietnicových ciev, poruchy	

					zraku	
Poruchy ucha a labyrintu				Celkové ochorenie ucha a labyrintu, otoskleróza		
Poruchy srdca					Infarkt myokardu	
Poruchy ciev			Hypertenzia	Venózna tromboembólia, zhoršenie varikózných vén		Arteriálna tromboembólia, pulmonálna embólia, flebitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, bolesť brucha	Vracanie, hnačka, kŕče v bruchu, flatulencia	Ulcerózna kolitída, Crohnova choroba	Pankreatitída	Ischemická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		Cholelitiáza				Cholestatická žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné, chloazma	Vyrážka, urtikária, hirsutizmus, alopecia	Rôzne poruchy kože (napr. <i>Erythema nodosum</i> , <i>Erythema multiforme</i>)	Polymorfný erytém	Hypertrichóza, lupiny
Poruchy obličiek a močových ciest					Hemolyticko-uremický syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					Systémový lupus erythematosus	Ťažký pocit v tele
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, dysmenorea, zmeny v cervikálnom ektropiu a sekrécii, metrorágia	Zväčšenie prsníkov	Výtok z pošvy, výtok z prsníkov		Amenorea, anovulačné cykly, oligomenorea
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti		Zníženie hladiny sérových folátov, zníženie telesnej		

				hmotnosti		
--	--	--	--	-----------	--	--

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti sa zaznamenali u žien užívajúcich COC, pozri časti 4.3 a 4.4:

- Venóznym tromboembolizmus, napr. hlboká venózna trombóza dolných končatín a pľúcny embolizmus
- Arteriálne tromboembolické poruchy
- Hypertenzia
- Nádory pečene
- Poruchy kože a podkožného tkaniva, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, *herpes gestationis*, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestáza, cholestatická žltáčka, chloazma, nodóznym erytém.

U užívateľiek perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne správy o závažných škodlivých účinkoch predávkovania.

Príznaky: nevoľnosť, vracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie.

Liečba:

Neexistujú žiadne antidotá a liečba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá, ATC kód: G03AB03

Antikoncepcný účinok perorálnych kontraceptív je založený na interakcii medzi mnohými faktormi, z ktorých najdôležitejšie sú inhibícia ovulácie a zmeny na cervikálnej sliznici a endometriu. Okrem ochrany pred otehotnením má perorálna antikoncepcia mnoho ďalších pozitívnych účinkov. Cyklus žien sa stáva pravidelnejším, menštruácia je vo väčšine prípadov menej bolestivá a krvácanie je menej silné. To môže viesť k nižšej frekvencii nedostatku železa. Ukázalo sa tiež, že vysoké dávky perorálnych kontraceptív (50 mikrogramov etinylestradiolu) znižujú riziko fibrocystických nádorov prsníka, cýst na vaječníkoch, vulvovaginálnych infekcií, mimomaternicových tehotenstiev a rakoviny endometria a vaječníkov. Zatiaľ sa nezistilo, či to platí aj pre nízкодávkové perorálne kontraceptíva.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpcia

V literatúre sa uvádza, že levonorgestrel sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje (biologická dostupnosť okolo 100 %) a nepodlieha metabolizmu prvého prechodu pečňou.

Distribúcia

Levonorgestrel sa v sére primárne viaže na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG, z angl. Sex Hormone Binding Globulin).

Biotransformácia

Najdôležitejší metabolizmus nastáva pri znížení 4-3 Δ -oxoskupiny a hydroxylácii v pozíciách 2 α , 1 β a 16 β , po ktorej nasleduje konjugácia. Levonogestrel je metabolizovaný v pečeni na sulfátové a glukuronidové konjugáty. Metabolity cirkulujúce v krvi pozostávajú z veľkej časti zo sulfátov 3 α , 5 β -tetrahydro-levonorgestrelu. Vylučovanie je primárne vo forme glukuronidov. Časť z pôvodného levonorgestrelu tiež cirkuluje vo forme 17 β -sulfátu. Metabolický klírens vykazuje veľkú interindividuálnu variabilitu, čo môže čiastočne vysvetliť veľké rozdiely v koncentráciách levonorgestrelu, ktoré sa u užívateľiek pozorovali.

Eliminácia

Eliminačný polčas levonorgestrelu je asi 36 ± 13 hodín v rovnovážnom stave. Levonorgestrel a jeho metabolity sa vylučujú primárne močom (40 % až 68 %), zatiaľ čo asi 16 % až 48 % sa vylučuje stolicou.

Etinylestradiol

Absorpcia

Etinylestradiol sa rýchlo a úplne absorbuje. Najvyššie plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 1,5 hodine. V dôsledku predsystémovej konjugácie a metabolizmu pri prvom prechode pečeňou je absolútna biologická dostupnosť 60 %. Možno očakávať, že plocha pod krivkou a C_{max} sa časom mierne zvýši.

Distribúcia

Etinylestradiol sa v sére silno, ale nešpecificky viaže na albumín (asi z 98,5 %), čo má za následok zvýšenie plazmatických hladín SHBG. Distribučný objem 5-18 l/kg bol jasne preukázaný.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha predsystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva aj v pečeni. Hydrolyzou priamych konjugátov etinylestradiolu pomocou črevnej flóry vzniká etinylestradiol, ktorý sa môže reabsorbovať, a tým sa uvedie do pohybu enterohepatálna cirkulácia. Primárne cesty metabolizmu etinylestradiolu sú hydroxylácia sprostredkovaná cytochrómom P-450, kde primárnymi metabolitmi sú 2-OH-EE a 2-metoxi-EE. 2-OH-EE sa ďalej metabolizuje na chemicky reaktívne metabolity.

Eliminácia

Etinylestradiol sa eliminuje z plazmy s polčasom približne 29 hodín (26 až 33 hodín); plazmatický klírens sa pohybuje od 10 do 30 l/h. Konjugáty etinylestradiolu a jeho metabolitov sa vylučujú močom a stolicou (pomer 1:1).

Stabilizovaný stav

Stabilizovaný stav sa dosahuje po 3-4 dňoch, kedy je hladina zlúčeniny v sére o 20 % vyššia ako po podaní jedinej dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita etinylestradiolu a levonorgestrelu je nízka. Kvôli druhovo špecifickým rozdielom majú predklinické výsledky obmedzenú predikčnú hodnotu pre použitie estrogénov u ľudí. V štúdiách na zvieratách estrogény vykazovali embryoletálny účinok pri relatívne nízkych dávkach; malformácie močových ciest a feminizácia plodov mužského pohlavia. Levonorgestrel mal virilizačný účinok na ženské plody. Reprodukčné toxikologické štúdie na potkanoch, myšiach a králikoch nepreukázali žiadne známky teratogenity.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí, okrem prípadov uvedených v iných častiach Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

I. ružové obalené tablety

Jadro tablety:

koloidný oxid kremičitý bezvodý,
stearát horečnatý,
mastenec,
kukuričný škrob,
monohydrát laktózy (33 mg).

Obal tablety:

sodná soľ karmelózy,
povidón,
červený oxid železitý,
koloidný oxid kremičitý bezvodý,
makrogol 6000,
kopovidón,
oxid titaničitý,
uhličitan vápenatý,
mastenec,
sacharóza (22,013 mg).

II. biele obalené tablety

Jadro tablety:

koloidný oxid kremičitý bezvodý,
stearát horečnatý,
mastenec,
kukuričný škrob,
monohydrát laktózy (33 mg).

Obal tablety:

sodná soľ karmelózy,
povidón,
koloidný oxid kremičitý bezvodý,
makrogol 6000,
kopovidón,
oxid titaničitý,
uhličitan vápenatý,
mastenec,
sacharóza (22,013 mg).

III. okrové obalené tablety

Jadro tablety:

koloidný oxid kremičitý bezvodý,
stearát horečnatý,
mastenec,
kukuričný škrob,
monohydrát laktózy (33 mg).

Obal tablety:

sodná soľ karmelózy,

povidón,
žltý oxid železitý,
koloidný oxid kremičitý bezvodý,
makrogol 6000,
kopovidón,
oxid titaničitý,
uhličitan vápenatý,
mastenec,
sacharóza (22,013 mg).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorne balenie: PVC/PVDC/Al blister, kalendárové balenie, písomná informácia pre používateľku.
Vonkajšie balenie: papierová škatuľka.

Každý blister obsahuje 21 obalených tabliet (6 ružových tabliet, 5 bielych tabliet a 10 okrových tabliet).

Veľkosť balenia: 1 x 21 alebo 3 x 21 obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0127/01-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/01174-ZME

Dátum prvej registrácie: 4. apríla 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. mája 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022