

## **1. IME ZDRAVILA**

Tri-Regol obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena roza tableta vsebuje 50 mikrogramov levonorgestrela in 30 mikrogramov etinilestradiola.  
Ena bela tableta vsebuje 75 mikrogramov levonorgestrela in 40 mikrogramov etinilestradiola.  
Ena oker tableta vsebuje 125 mikrogramov levonorgestrela in 30 mikrogramov etinilestradiola.

Vsaka tableta vsebuje 31,35 mg laktoze in 22 mg saharoze.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

obložena tableta

Roza, svetla, bikonveksna, zaobljena, s sladkorjem obložena tableta.

Bela, svetla, bikonveksna, zaobljena, s sladkorjem obložena tableta.

Oker, svetla, bikonveksna, zaobljena, s sladkorjem obložena tableta.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Peroralna kontracepcija.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

*Kako jemati zdravilo Tri-Regol*

Tablete je potrebno jemati v skladu z oznakami na ovojnini, vsak dan ob približno istem času, najlažje tik pred spanjem ali takoj zjutraj, skupaj z nekaj tekočine. Ženska naj jemlje eno tableto na dan 21 zaporednih dni. Vsak naslednji cikel jemanja naj začne po 7-dnevnem premoru brez jemanja tablet. V času 7-dnevnega premora brez tablet nastopi odtegnitvena krvavitev. Krvavitev se običajno začne drugi ali tretji dan po zaužitju zadnje tablete in lahko traja tudi še, ko se prične z naslednjim ciklusom jemanja.

*Kako pričeti jemati zdravilo Tri-Regol*

*Če ženska pretekli mesec ni uporabljala hormonske kontracepcije*

Prvo tableto naj ženska vzame prvi dan normalnega menstruacijskega ciklusa (prvi dan menstruacijske krvavitve). Tablete lahko prične jemati tudi med drugim in petim dnevem, vendar pa se v takem primeru priporoča, da se prvih sedem dni jemanja tablet uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

*Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombinirana tabletko, vaginalni obroč, transdermalni obliž)*

Prvo tableto zdravila Tri-Regol naj vzame ženska naslednji dan po tistem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto prejšnjega kontraceptiva (ali odstranila transdermalni obliž ali vaginalni obroč), ali najkasneje na dan po običajnem premoru brez tablet (ali z neaktivnimi tabletami, brez obliža ali brez obroča) prejšnjega kontraceptiva.

*Prehod s progestogenske tablete (POP ali mini tabletko, injekcija ali implantat)*

Prehod z mini tabletko na zdravilo Tri-Regol lahko ženska opravi katerikoli dan (pri implantatu je potrebno vzeti zdravilo Tri-Regol na dan njegove odstranitve, pri injekcijah pa

takrat, ko naj bi prejela naslednjo injekcijo). V vseh navedenih primerih se prvih 7 dni jemanja tablet priporoča sočasna uporaba dodatne pregradne kontracepcije.

#### *Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti*

Po splavu v prvem trimesečju lahko ženska začne s peroralno kontracepcijo takoj. Dodatna kontracepcija ni potrebna.

#### *Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti*

Za uporabo v času dojenja glejte poglavje 4.6.

Ženski je potrebno svetovati, da naj prične s peroralno kontracepcijo 21-28 dni po vaginalnem porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti, saj obstaja v času po porodu povečano tveganje za tromembolijo. Če začne kasneje, je potrebno svetovati, da naj prvih 7 dni uporablja še pregradno kontracepcijo. Če je ženska že imela spolni odnos, morate izključiti nosečnost, preden lahko začne jemati tablete oz. mora ženska z jemanjem tablet počakati do prve menstruacije.

#### *Izpuščene tablete*

Če je od izpuščene tablete minilo manj kot 12 ur, dodatna kontracepcija ni potrebna, ostale tablete pa se lahko jemlje kot običajno.

Če je od izpuščene tablete minilo več kot 12 ur, je lahko kontracepcijska zaščita zmanjšana. V takem primeru sta lahko v pomoč naslednji dve pravili.

1. Jemanje tablet se nikoli ne sme prekiniti za več kot 7 dni.
2. Za doseg učinkovite zavore osi hipotalamus–hipofiza–jajčniki je potrebnih 7 dni neprekinjenega jemanja tablet.

V vsakodnevni praksi se lahko svetuje naslednje.

#### *1. teden*

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se nanjo spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Z jemanjem tablet naj potem nadaljuje ob običajnem času. Obenem naj naslednjih 7 dni uporablja pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom). Če je imela v preteklih sedmih dneh spolni odnos, je potrebno upoštevati možnost zanositve. Več izpuščenih tablet in bližina mesečnega premora zveča tveganje za nosečnost.

#### *2. teden*

Ženska naj vzame zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se nanjo spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Z jemanjem tablet naj potem nadaljuje ob običajnem času. Če je tablete prvih 7 dni pred izpuščeno tableto jemala pravilno, dodatne kontracepcijske metode niso potrebne. V nasprotnem primeru ali če je pozabila vzeti več kot eno tableto, mora naslednjih 7 dni uporabljati dodatno metodo kontracepcije.

#### *3. teden*

Zaradi bližine premora obstaja povečano tveganje za zmanjšano zaščito. Zmanjšanje kontracepcijske zaščite se lahko prepreči s prilagoditvijo jemanja tablet. Če je ženska tablete 7 dni pred izpuščeno tableto jemala pravilno in ob upoštevanju obeh spodaj navedenih možnosti, dodatna kontracepcijska zaščita ni potrebna. V nasprotnem primeru mora slediti prvi od navedenih možnosti in hkrati naslednjih 7 dni uporabljati dodatno kontracepcijo.

1. Ženska naj vzame zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se nanjo spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Z jemanjem tablet naj potem nadaljuje ob običajnem času. Z naslednjim ciklusom jemanja naj prične takoj po tistem, ko je vzela zadnjo tableto prejšnjega ciklusa. To pomeni brez premora v jemanju med dvema škatlicama tablet. Ženska verjetno ne bo imela menstruacijske krvavitve pred koncem drugega ciklusa, lahko pa ima v času jemanja tablet kapljične krvavitve ali vmesno krvavitve.
2. Ženska lahko preneha jemati tablete, ki so ji še preostale. V takem primeru naj naredi 7-dnevni premor, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tableto, nato pa nadaljuje z naslednjim ciklusom.

Če po prvem običajnem premoru brez tablet ženska ne dobi menstruacije, je potrebno upoštevati možnost nosečnosti.

#### *Kaj storiti v primeru bruhanja/driske*

Če v 3 do 4 urah po zaužitju tablete nastopi bruhanje, absorpcija morda ne bo popolna. V tem primeru morate uporabiti previdnostne ukrepe za primer izpuščenih tablet, kot je opisano zgoraj. Driska lahko zmanjša učinkovitost s preprečitvijo popolne absorpcije. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega načina jemanja tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto (tablete) iz drugega pakiranja.

#### *Kako sprožiti ali odložiti menstruacijo*

Da bi odložila menstruacijsko krvavitev, naj ženska nadaljuje z jemanjem zadnjih desetih oker tablet iz naslednje škatlice zdravila Tri-Regol, in sicer brez premora. Če želi odložiti menstruacijo za več kot deset dni, naj za to uporabi podoben enofazni kombinirani peroralni kontraceptiv s podobno ali z večjo vsebnostjo progestagena. Po želenem odlogu se lahko po sedemdnevem premoru nadaljuje z običajnim jemanjem zdravila Tri-Regol.

Za sproženje menstruacijske krvavitve na katerikoli drugi dan v tednu kot običajno pri tekočem načinu jemanja tablet svetujemo, naj ženska za želeno število dni skrajša sledeči premor brez tablet. Krajši kot je premor brez tablet, večja je verjetnost, da ne bo prišlo do odtegnitvene krvavitve in da bo prišlo do vmesne ali kapljične krvavitve med jemanjem tablet iz drugega pakiranja. Poudariti je potrebno, da se dolžine premora ne sme podaljševati.

### **4.3 Kontraindikacije**

Kombiniranih peroralnih kontraceptivov ženska ne sme jemati, če ima katero od naslednjih stanj ali motenj:

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov;
- vensko tromboembolijo ali vensko tromboembolijo v anamnezi (globoka venska tromboza, pljučna embolija) z dejavniki tveganja ali brez njih (glejte poglavje 4.4);
- arterijsko tromboembolijo ali arterijsko tromboembolijo v anamnezi, še zlasti miokardni infarkt, cerebrovaskularne motnje (glejte poglavje 4.4);
- predhodne prodromske simptome tromboze (npr. prehodna cerebralna ishemija, angina pectoris);
- nosečnost ali sum nanjo (glejte poglavje 4.6);
- kardiovaskularne motnje, kot so srčne bolezni, bolezni zaklopk, motnje srčnega ritma;
- hudo hipertenzijo;
- diabetes z mikro- ali makroangiopatijo;
- okvare oči žilnega izvora;
- maligne tumorje dojke;
- maligne tumorje endometrija ali druge neoplastične bolezni, odvisne od estrogena, ali sum nanje;
- hude ali nedavne okvare jeter, kjer še ni prišlo do normalizacije jetrnih testov;
- obstoječe ali predhodne benigne ali maligne tumorje jeter;
- nediagnosticirano vaginalno krvavitev;
- migreno s fokalnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi.

Če se le-te prvič pojavijo med uporabo tablet zdravila Tri-Regol, je potrebno njihovo uporabo nemudoma prekiniti.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Zdravniški pregled/posvet

Pred začetkom ali ponovnim začetkom jemanja peroralnih kontraceptivov je potrebno pridobiti popolno osebno anamnezo in izpeljati zdravniški pregled s poudarkom na kontraindikacijah (glejte poglavje 4.3) in opozorilih. Zdravniški pregled je potrebno med jemanjem peroralnih kontraceptivov ponavljati vsaj enkrat letno. Pomembne so tudi občasne zdravstvene ocene, saj se lahko kontraindikacije (npr. prehodna cerebralna ishemija) ali

dejavniki tveganja (npr. dedna nagnjenost k venski ali arterijski trombozi) prvič pojavijo ravno med jemanjem peroralnih kontraceptivov. Pogostnost in narava teh ocen morata biti prilagojena posameznici, v splošnem pa naj bi vključevale oceno krvnega tlaka, dojk, trebuha in trebušnih organov, vključno s citologijo materničnega vratu in pomembnimi laboratorijskimi preiskavami.

Žensko morate opozoriti, da to zdravilo ne varuje pred okužbo s HIV (AIDS) ali pred drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

#### Opozorila

Če je pri ženski prisoten katerikoli izmed spodaj navedenih dejavnikov tveganja, je potrebno pretehtati koristi in morebitna tveganja jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov pri vsaki posameznici posebej. Pred odločitvijo o začetku uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov se je potrebno z žensko temeljito pogovoriti. V primeru poslabšanja ali pojava kateregakoli izmed navedenih dejavnikov tveganja mora ženska obiskati zdravnika. Zdravnik mora nato odločiti o morebitni prekinitvi jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

#### Bolezni ožilja

Epidemiološke raziskave kažejo na povezavo med jemanjem kontracepcijskih tablet in povečanim tveganjem za arterijsko in vensko trombozo in trombembolijo, kot so miokardni infarkt, kap, globoka venska tromboza in pljučna embolija.

Če se pojavijo simptomi, ki kažejo na porajajoče se zaplete (hud, nenavaden glavobol, motnje vida, zvečan krvni tlak, klinični znaki globoke venske tromboze ali pljučne embolije), je potrebno prekiniti z jemanjem tablet.

Uporaba kateregakoli kombiniranega peroralnega kontraceptiva zveča tveganje za vensko trombembolijo (VTE) v primerjavi z ženskami, ki kombiniranih peroralnih kontraceptivov ne uporabljajo.

Okvirna pojavnost VTE pri ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive z majhno vsebnostjo estrogenov (manj kot 50 mikrogramov estradiola) je do 4/10.000 žensk-let uporabe v primerjavi z 0,5-1/10.000 žensk-let uporabe pri ženskah, ki ne uporabljajo peroralne kontracepcije. Pojavnost VTE pri uporabnicah peroralne kontracepcije je precej manjša kot pri nosečnicah (6/10.000 žensk-let uporabe). VTE je smrtna v 1–2 % primerov.

O trombozah v drugih žilah so poročali zelo redko, npr. v venah in arterijah jeter, mezenterija, ledvic ali mrežnice. Soglasja o tem, ali so ti pojavi povezani z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ni.

Tveganje za nastanek trombembolije (venske in/ali arterijske) se povečuje:

- s starostjo;
- s kajenjem (ženske, starejše od 35 let, je potrebno opozoriti, da naj, če želijo jemati kombinirane peroralne kontraceptive, ne kadijo);
- s pozitivno družinsko anamnezo (npr. venska ali arterijska trombembolija pri sorojencih ali starših že pri sorazmerno nizki starosti); če sumite na dedno nagnjenost, morate žensko poslati k specialistu, preden se odloči, ali bo jemala kontracepcijske tablete;
- z debelostjo (indeks telesne mase nad 30 kg/m<sup>2</sup>);
- z dislipoproteinemijo;
- s hipertenzijo;
- z boleznimi srčnih zaklopk;
- z atrijsko fibrilacijo;

- z daljšo imobilizacijo, večjo operacijo, operacijo na nogi ali večjo travmo. V takih primerih se priporoča, da ženska neha jemati peroralni kontraceptiv (v primeru načrtovane operacije vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in da ne prične z njegovim ponovnim jemanjem, dokler ne mineta dva tedna po vzpostavitvi popolne ponovne gibljivosti.

Soglasja o morebitnem vplivu varikoznih ven in površinskega tromboflebitisa na vensko tromboembolijo ni.

Upoštevati je potrebno povečano tveganje za vensko tromboembolijo v času puerperija (za dodatne informacije o uporabi v času nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Druga stanja, povezana z motnjami krvnega obtoka, vključujejo diabetes, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronično vnetno bolezen črevesja (Chronova bolezen ali ulcerozni kolitis) in anemijo srpastih celic.

Če se med uporabo peroralnih kontraceptivov poveča pogostnost ali resnost napadov migrene (ki so lahko prodromski za cerebrovaskularne zaplete), je potrebno razmisliti o takojšnji prekinitvi njihovega jemanja.

Biokemični parametri, ki kažejo na dedno ali pridobljeno nagnjenost za nastanek venske ali arterijske tromboze, so npr. odpornost na aktivirani protein C (APC), hiperhomocisteinemija, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, antifosfolipidni sindrom (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant).

Pri tehtanju razmerja med koristjo in tveganjem je potrebno upoštevati, da lahko ustrezno zdravljenje pridruženih stanj zmanjša tveganje za trombozo in da je tveganje za pojav tromboze med nosečnostjo večje od tveganja, povezanega z uporabo peroralnih kontraceptivov.

#### Tumorji

V nekaterih epidemioloških raziskavah so poročali o povečanem tveganju za nastanek raka materničnega vratu pri dolgotrajnem jemanju peroralnih kontraceptivov, vendar še vedno ni jasno do katere stopnje lahko na te podatke vplivajo tudi spolno vedenje in drugi dejavniki, kot je okužba s humanim papiloma virusom (HPV).

Metaanaliza 54 epidemioloških raziskav je pokazala, da je tveganje za nastanek raka dojke pri ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive, rahlo povečano. To povečano tveganje postopoma upade v 10 letih po prenehanju jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je povečanje števila diagnosticiranih primerov raka dojke pri trenutnih in bivših uporabnicah peroralnih kontraceptivov majhna v primerjavi s tveganjem v celotnem življenjskem obdobju. Omenjene raziskave niso potrdile vzročne povezanosti. Opažen vzorec povečanega tveganja je lahko povzročilo zgodnejše diagnosticiranje raka dojke pri uporabnicah peroralnih kontraceptivov, biološki učinki peroralnih kontraceptivov ali oboje. Obstaja trend, da so diagnosticirani primeri raka dojke pri uporabnicah kontracepcijskih tablet manj klinično napredovali kot pri neuporabnicah.

Pri uporabnicah peroralnih kontraceptivov so poročali o redkih primerih benignih in še redkejših primerih malignih tumorjev jeter. Ti tumorji so v posameznih primerih vodili v življenje ogrožajoče abdominalne krvavitve. Ob pojavu hude bolečine v zgornjem delu trebuha, pri hepatomegaliji ali pri znakih abdominalne krvavitve pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov je potrebno upoštevati možnost tumorjev jeter.

#### Druge bolezni

Ženske s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo zanjo imajo lahko ob jemanju kombiniranih peroralnih kontraceptivov povečano tveganje za pankreatitis.

V primeru akutne ali kronične okvare jeter je potrebno jemanje zdravila Tri-Regol prekiniti, dokler se vrednosti jetrnih testov ne povrnejo na normalo. Pri bolnikih z jetrno okvaro se lahko namreč steroidni hormoni slabo presnavljajo.

Ženske s hiperlipidemijo, ki jemljejo peroralne kontraceptive, je potrebno skrbno spremljati.

Čeprav so o rahlem povečanju krvnega tlaka poročali pri številnih ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive, pa je klinično pomembno zvečanje krvnega tlaka redko. Povezava med uporabo peroralnih kontraceptivov in klinično hipertenzijo ni bila potrjena. Če se med jemanjem peroralnih kontraceptivov razvije fiksirana hipertenzija, je potrebno njihovo jemanje prekiniti in pričeti z zdravljenjem hipertenzije. Ko se z zdravljenjem ponovno dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko peroralni kontraceptivi, če je to potrebno, ponovno uvedejo.

Poročali so, da se lahko med nosečnostjo in jemanjem peroralnih kontraceptivov pojavijo ali poslabšajo naslednja stanja (čeprav povezava s peroralnimi kontraceptivi ni potrjena): zlatenica in/ali srbečica v povezavi s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, anemija srpastih celic, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, nosečniški herpes, izguba sluha zaradi otoskleroze.

Čeprav peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na periferno rezistenco za inzulin in toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo zato potrebno spreminjati način uporabe peroralnih kontraceptivov pri sladkornih bolnicah. Kljub temu pa je potrebno sladkorne bolnice med jemanjem peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati.

Z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov so povezali Chronovo bolezen in ulcerozni kolitis.

Občasno se lahko pojavi kloazma, še zlasti pri ženskah z nosečniško kloazmo v anamnezi. Ženske z nagnjenostjo h kloazmi se morajo med jemanjem peroralnih kontraceptivov izogibati soncu ali ultravijolični svetlobi.

#### Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost peroralnih kontraceptivov je lahko zmanjšana v primeru izpuščenih tablet ali bruhanja ali ob sočasnem jemanju drugih zdravil.

#### Zmanjšana kontrola ciklusa

Vmesne krvavitve (kapljične) se lahko pojavijo pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih, še zlasti v prvih nekaj mesecih jemanja. Vsako vmesno (kapljično) krvavitev je zato potrebno oceniti po prehodnem približno trimesečnem prilagoditvenem obdobju.

Če se vmesne krvavitve vztrajno ponavljajo ali pa se pojavijo po predhodnih rednih krvavitvah, je potrebno upoštevati nehormonske vzroke in z ustrezno diagnostiko izključiti nosečnost ali maligna obolenja. Če so nehormonski vzroki izključeni, se lahko razmisli o uporabi peroralnih kontraceptivov z večjo vsebnostjo hormonov.

Občasno se odtegnitvene krvavitve med premorom sploh ne pojavijo. Če je ženska jemala tablete v skladu s priporočili v poglavju 4.2, je nosečnost malo verjetna. V nasprotnem primeru je potrebno pred prvo izostalno krvavitvijo ali ob dveh izostalih odtegnitvenih krvavitvah pred nadaljevanjem jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov izključiti nosečnost.

Ženske, pri katerih se pojavi huda depresija med jemanjem kontracepcijskih tablet, naj prenehajo z jemanjem tablet. Svetujte jim, naj uporabljajo drugo kontracepcijsko metodo, da bi ugotovili, ali so ti

simptomi posledica jemanja peroralnega kontraceptiva. Ženske, ki so že v preteklosti imele depresijo, morate skrbno spremljati in morajo prenehati z jemanjem peroralnega kontraceptiva, če se simptomi depresije ponovijo.

Sočasni uporabi zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), in zdravila Tri-Regol se moramo izogibati, saj lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo učinkovin in njihov kontracepcijski učinek (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije z drugimi zdravili lahko zvečajo očistek spolnih hormonov ter povzročijo vmesno krvavitev in zmanjšano kontracepcijsko zaščito. Ta učinek je dokazan za hidantoine, barbiturate, primidon, karbamazepin in rifampicin, sum pa obstaja tudi pri okskarbazepinu, topiramatu in grizeofulvinu. Kaže, da mehanizem interakcije temelji na indukciji jetrnih encimov. Največja indukcija encimov se v splošnem ne pojavi prej kot 2–3 tedne po začetku zdravljenja, traja pa lahko še vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja.

Zeliščnih pripravkov šentjanževke (*Hypericum perforatum*) ženska ne sme jemati sočasno z zdravilom Tri-Regol, saj lahko zmanjšajo kontracepcijski učinek. Poročali so o vmesnih krvavitvah in nenačrtovanih nosečnostih. Šentjanževka inducira encime, ki presnavljajo zdravila. Učinek indukcije encimov lahko traja najmanj 2 tedna po prenehanju zdravljenja s šentjanževko.

Sočasna uporaba ritonavirja lahko ravno tako inducira jetrne encime s podobnim negativnim vplivom na učinkovitost kontracepcije.

Ženske, ki jemljejo zgoraj omenjena zdravila, morajo sočasno uporabljati pregradno metodo kontracepcije, in sicer ves čas zdravljenja z zdravilom, ki inducira encime jeter, in še 28 dni po zaključenem zdravljenju. Če se jemanje sočasnih zdravil nadaljuje tudi po uporabi vseh kontracepcijskih tablet v posameznem pakiranju, naj ženska nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pakiranja brez običajnega premora.

O zmanjšani kontracepcijski zaščiti so poročali tudi pri jemanju antibiotikov, kot so ampicilin in tetraciklini. Mehanizem te reakcije še ni znan. Za bolnice, ki jemljejo ta zdravila krajši čas, je priporočljivo, da poleg peroralnega kontraceptiva uporabljajo tudi pregradne kontracepcijske metode med sočasnim jemanjem drugega zdravila in še 7 dni po zaključenem zdravljenju z zdravilom.

Ob dolgotrajnem zdravljenju z rifampicinom ali drugimi zdravili, ki inducirajo jetrne encime, se priporočajo alternativne, nehormonske kontracepcijske metode.

Zdravilo Tri-Regol lahko zveča plazemsko koncentracijo ciklosporina, verjetno zaradi inhibicije izločanja ciklosporina preko jeter.

Ob sočasni uporabi z zdravilom Tri-Regol se lahko zveča biološka uporabnost tricikličnih antidepresivov (povečano tveganje za toksičnost).

Spremembe izvidov laboratorijskih preiskav

Uporaba peroralnega kontraceptiva lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na preiskave delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic, na plazemsko koncentracijo

prenašalnih proteinov, kot so kortikosteroide vezoči globulin in lipidi/lipoproteini, na parametre presnove ogljikovih hidratov in na parametre koagulacije in fibrinolize ter serumske ravni folata. Omenjene spremembe izvidov so običajno v okviru normalnega razpona laboratorijskih referenčnih vrednosti.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo Tri-Regol je kontraindicirano med potrjeno nosečnostjo ali ob sumu na nosečnost (glejte poglavje 4.3). Če se med jemanjem zdravila Tri-Regol pojavi nosečnost, je potrebno jemanje nemudoma prekiniti.

Klinični podatki na omejenem številu nosečnic ne kažejo na morebitne negativne učinke samega levonorgestrela na plod.

Rezultati večine epidemioloških raziskav niso pokazali niti zvečanega tveganja za prirojene okvare pri otrocih mater, ki so jemale kontracepcijske tablete pred nosečnostjo, niti teratogenega ali fetotoksičnega učinka v primerih nenamerne izpostavljenosti ploda kombinacijam estrogenov in progesteragenov.

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje saj lahko zmanjšajo nastajanje materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Uporaba peroralnih kontraceptivov se zato v splošnem ne priporoča, dokler dojenček ni povsem odstavljen od dojenja. Steroidi in/ali njihovi presnovki se v majhnih količinah izločajo v materino mleko.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Tri-Regol nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki običajno ne zahtevajo prekinitve jemanja, so: slabost, bruhanje, glavobol, bolečnost dojke, zvečanje telesne mase, depresija, spremembe razpoloženja, akne, holelitiaza, kloazma in metroragija.

Za resne neželene učinke pri uporabnicah peroralne kontracepcije glejte poglavje 4.4.

Organski sistem	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥1/100, 1/10	Občasni ≥1/1000, 1/100	Redki ≥1/1000, ≤1/1000	Zelo redki ≤1/10000	Neznana pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			rak dojke		jetrni adenomi, maligne jetrne neoplazme	
Bolezni imunskega sistema						preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje				hiperlipidemija		zadrževanje tekočine, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Psihiatrične motnje		depresija, spremembe razpolože-	zmanjšanje libida, zvečanje libida, izguba			razdražljivost



		nja	libida, živčnost			
Bolezni živčevja		glavobol			cerebrovaskularni dogodki, Sydenhamova horea	cerebrovaskularne motnje, poslabšanje epilepsije, migrena, omotica
Očesne bolezni					motnje vida	motnje roženice zaradi nošenja kontaktnih leč
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				otoskleroza		
Srčne bolezni					miokardni infarkt	
Žilne bolezni			hipertenzija	venska embolija		arterijska embolija, pljučna embolija, flebitis
Bolezni prebavil		slabost, bruhanje	ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen	pankreatitis		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holelitiaza				holestska zlatenica
Bolezni kože in podkožja		akne, kloazma				multiformni eritem, nodozni eritem, hipertrichoza, izpuščaj, seboreja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					sistemski eritematozni lupus	občutek teže
Motnje reprodukcije in dojk	občutljivost dojk	metroragija				amenoreja, anovulacijski cikel, motnje dojk, bolečina v dojkah, oligomenoreja, izcedek iz nožnice
Preiskave		zvečanje telesne mase				

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni bilo poročil o resnih škodljivih učinkih prevelikega odmerjanja. Simptomi, ki se lahko pokažejo v povezavi s prevelikimi odmerki, so: slabost, bruhanje in rahla vaginalna krvavitev pri mladih dekletih. Antidota ni, zato naj bo nadaljnje zdravljenje simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski sistemski kontraceptivi, gestageni in estrogeni, dvo- ali trifazna zdravila.

Oznaka ATC: G03AB03

Kontracepcijsko delovanje kontracepcijskih tablet je odvisno od več mehanizmov delovanja, najpomembnejši pa so inhibicija ovulacije in sprememba sluzi materničnega vratu ter sluznice maternice. Poleg zaščite pred nosečnostjo imajo kontracepcijske tablete še več drugih zelenih učinkov. Menstruacija je rednejša, manj boleča, krvavitev pa je blažja, kar lahko prispeva k zmanjšanju pomanjkanja železa. Poleg tega je dokazano, da veliki odmerki (50 µg etinilestradiola) zmanjšajo tveganje za fibrocistične tumorje dojke, ciste jajčnikov, vnetje v mali medenici, zunajmaternično nosečnost ter rak endometrija in jajčnikov. Ni še znano ali to velja tudi za nizkoodmerne kontracepcijske tablete.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levonorgestrel

Absorpcija

Levonorgestrel se po peroralni aplikaciji zdravila Tri-Regol absorbira hitro in popolno (biološka uporabnost je približno 100 %). Učinka presnove prvega prehoda skozi jetra ni.

Porazdelitev

Levonorgestrel se v plazmi obsežno veže na albumine in spolne hormone vezoči globulin.

Presnova

Najpomembnejša presnovna pot je redukcija 4,3-okso skupine in hidrosilacija na mestih 2, 1 in 16, ki ji sledi konjugacija. Večina presnovkov v krvi je sulfatov 3,5-tetrahidrolevonorgestrela, izločajo pa se večinoma glukuronidi. Nekaj originalnega levonorgestrela je tudi v obliki 17-sulfata. V vrednostih očistka obstajajo velike razlike med posameznimi uporabnicami, kar delno pojasni razlike v koncentracijah levonorgestrela pri uporabnicah.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja levonorgestrela v ravnovesnem stanju je približno 36 ur. Levonorgestrel in njegovi presnovki se večinoma izločajo z urinom (od 40 do 68 %), približno 16–48 % pa se jih izloči z blatom.

Etinilestradiol

Absorpcija

Etinilestradiol se absorbira hitro in popolnoma. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v 1,5 ure. Njegova absolutna biološka uporabnost je približno 60 % zaradi predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda skozi jetra. Površina pod krivuljo in  $c_{max}$  lahko sčasoma nekoliko narasteta.

Porazdelitev

98,8% etinilestradiola se veže na beljakovine plazme, skoraj izključno na albumin.

Presnova

Etinilestradiol se predsistemske konjugira tako v sluznici kot steni tankega črevesja in v jetrih. S hidrolizo konjugatov etinilestradiola s pomočjo črevesne flore nastane etinilestradiol, ki se lahko ponovno absorbira in sproži enterohepatično kroženje. Glavna presnovna pot etinilestradiola je preko

citokroma P-450 posredovana hidroksilacija, pri čemer sta glavna presnovka 2-OH-EE in 2-metoksi-EE. 2-OH-EE se naprej presnovi v kemično reaktivne presnovke.

Izločanje

Razpolovni čas etinilestradiola v plazmi je približno 29 ur (26–33 ur). Plazemski očistek je 2,78–8,33 ml/s. Konjugati etinilestradiola in njegovi presnovki se izločijo z urinom in blatom (razmerje 1:1).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka etinilestradiola in levonorgestrela je majhna. Zaradi velikih razlik med vrstami imajo predklinični podatki le omejeno napovedno vrednost za aplikacijo estrogenov pri ljudeh. V raziskavah na živalih je imel estrogen letalni učinek na zarodke že pri relativno majhnih odmerkih. Levonorgestrel je imel virilizirajoči učinek na ženske zarodke. Raziskave toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja podgan, miši in kuncev niso pokazale znakov teratogenosti. Predklinični podatki na osnovi običajnih raziskav toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka, ki bi presevalo tveganje, opisano v drugih delih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Roza tablete

Jedro tablete:

- brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
- magnezijev stearat (E572)
- smukec (E553b\*)
- koruzni škrob
- laktoza monohidrat

Obloga:

- saharoza
- smukec (E553b\*)
- kalcijev karbonat (E170\*)
- titanov dioksid (E171)
- kopovidon
- makrogol 6000
- brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
- povidon
- natrijev karmelozat (E466\*)
- rdeči železov oksid (E172)

#### Bele tablete

Jedro tablete:

- brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
- magnezijev stearat (E572)
- smukec (E553b\*)
- koruzni škrob
- laktoza monohidrat

Obloga:

- saharoza
- smukec (E553b\*)
- kalcijev karbonat (E170\*)

- titanov dioksid (E171)
- kopovidon
- makrogol 6000
- brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
- povidon
- natrijev karmelozat (E466\*)

#### Oker tablete

Jedro tablete:

- brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
- magnezijev stearat (E572)
- smukec (E553b\*)
- koruzni škrob
- laktoza monohidrat

Obloga

- saharoza
- smukec (E553b\*)
- kalcijev karbonat (E170\*)
- titanov dioksid (E171)
- kopovidon
- makrogol 6000
- brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
- povidon
- natrijev karmelozat (E466\*)
- rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Lakirana in potiskana trda aluminijeva folija, trda folija iz PVC/PVDC za pretisne omote. Pretisni omoti z 21 tabletami (6 roza, 5 belih in 10 oker tablet). Pretisni omoti (1x21) ali (3x21), pakirani v škatlo.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila in ravnanje z njim**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
H-1103 Budimpešta  
Madžarska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-1224/10 (21 tablet)  
5363-I-1225/10 (63 tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

16.06.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

05.10.2010