

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trinovum[®] tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

V eni škatli zdravila Trinovum so tablete treh različnih barv:

- ena bela tableta vsebuje 0,50 mg progestogenske spojine, noretisterona, in 0,035 mg estrogenske spojine, etinilestradiola
- ena roza tableta vsebuje 0,75 mg noretisterona in 0,035 mg etinilestradiola
- ena oranžna tableta vsebuje 1,0 mg noretisterona in 0,035 mg etinilestradiola.

Pomožne snovi:

brezvodna laktoza: 88,97 mg v belih tabletah, 88,71 mg v roza tabletah in 88,43 mg v oranžnih tabletah

oranžno rumeno S (E110): 0,01 mg v roza tabletah in 0,03 mg v oranžnih tabletah.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela okrogla tableta z napisom »C 535« natisnjenim na obeh straneh.

Roza okrogla tableta z napisom »C 735« natisnjenim na obeh straneh.

Oranžna okrogla tableta z napisom »C 135« natisnjenim na obeh straneh.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

kontracepcija za ženske

4.2 Odmerjanje in način uporabe

4.2.1 Učinkovitost peroralnih kontraceptivov

Pri popolnoma pravilni uporabi kontracepcijskih tablet brez kakršnekoli pozabljene tablete je verjetnost zanositve manjša od 1 % (to je < 1 nosečnost na 100 žensk na leto jemanja tablet). Dejanska stopnja neuspešnosti kontracepcije pa je 5 % na leto. Verjetnost zanositve se povečuje z vsako pozabljeno tableto v času enega menstrualnega ciklusa.

4.2.2 Odrasli

Da bi dosegli polno učinkovitost kontracepcije, je treba zdravilo Trinovum jemati strogo po navodilih in v pravilnem vrstnem redu, vsak dan ob istem času, npr. zvečer pred spanjem.

Ženska naj 21 dni vsak dan popije po eno tableto, začenši z belo tableto. Prvih 7 dni naj torej pije po eno belo tableto na dan, potem 7 dni po eno roza tableto na dan, na koncu pa še 7 dni po eno tableto oranžne barve na dan. Po zadnji tableti oranžne barve naj sledi 7-dnevni premor, v katerem naj ne jemlje tablet. V času, ko ne jemlje tablet, lahko pričakuje krvavitev, ki se običajno začne 2 do 4 dni po zadnji tableti. Po 7-dnevnem premoru naj začne jemati naslednji ciklus tablet zdravila Trinovum (začenši z belo tableto), četudi krvavitve sploh ni bilo ali če še ni prenehala.

Za prvi ciklus terapije, oziroma kontracepcije, naj začne jemati tablete na prvi dan menstrualnega ciklusa: jemlje naj po eno tableto na dan (po zgoraj opisanem vrstnem redu), z malo tekočine in ob istem času dneva, kar traja skupaj 21 dni. Pri pravilnem jemanju v skladu s temi navodili kontracepcijske tablete Trinovum preprečujejo nosečnost že od prvega dneva jemanja in v času 7-dnevnega premora, ko ženska ne jemlje tablet.

4.2.3 Otroci

Ugotovili so, da je zdravilo Trinovum učinkovito in varno za ženske v rodni dobi. Pričakujemo, da sta varnost in učinkovitost teh tablet enaki tudi pri deklicah, mlajših od 16 let, ki so že prešle puberteto, in pri tistih, ki so stare 16 let ali več. Zdravilo ni indicirano za uporabo pred prvo menstruacijo.

4.2.4 Starejše ženske

Zdravilo ni indicirano za uporabo pri ženskah po menopavzi.

4.2.5 Prehod z drugih kontracepcijskih tablet

Pri prehodu z drugega kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva na zdravilo Trinovum naj ženska začne zdravilo Trinovum jemati od 1 do 7 dni po zadnji aktivni tableti iz predhodnega ciklusa. Pri tem ne sme v nobenem primeru do začetka jemanja zdravila Trinovum preteči več kot 7 dni brez jemanja tablet. Če med zadnjo tableto predhodnega ciklusa in prvo tableto naslednjega ciklusa preteče več kot 7 dni, mora ženska uporabljati dodatno zanesljivo nehormonsko metodo kontracepcije, dokler ni brez prekinitve vzela naslednjih 7 tablet. Če je ženska v daljšem obdobju brez kontracepcijskih tablet imela nezaščiten spolni odnos, je treba upoštevati možnost zanositve.

Pri prehodu na zdravilo Trinovum s tablet, ki vsebujejo le progestogen, je treba terapijo z zdravilom Trinovum začeti na prvi dan po zadnji aktivni tableti. V prvih 7 dneh ženski ni treba uporabljati dodatne nehormonske metode kontracepcije.

Zdravnikom svetujemo, naj pri prehodu z drugih kontracepcijskih sistemov (npr. transdermalni kontracepcijski sistemi, injekcije, itn.) preverijo navodila za predpisovanje.

4.2.6 Uporaba po porodu

Ženske, ki ne dojijo, smejo začeti z jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev šele 3 tedne po porodu (glejte poglavji 4.4.1 Trombembolija in druge bolezni ožilja in 4.6 Nosečnost in dojenje).

4.2.7 Uporaba po umetnem ali spontanem splavu

Po umetnem ali spontanem splavu pred 20. tednom nosečnosti lahko začne ženska jemati peroralna kontracepcijska sredstva takoj, dodatna kontracepcijska zaščita pa ni potrebna. Ovulacija se lahko pojavi v 10 dneh po umetnem ali spontanem splavu.

Po umetnem ali spontanem splavu v 20. tednu nosečnosti ali kasneje pa lahko začne ženska jemati hormonska kontracepcijska sredstva bodisi na 21. dan po splavu ali na prvi dan prve spontane menstruacije (kar nastopi prej). Prvih 7 dni prvega ciklusa mora sočasno uporabljati tudi dodatno nehormonsko kontracepcijsko metodo. V izjemnih primerih, ko obstajajo zdravstveni razlogi za takojšnjo zanesljivo kontracepcijo, lahko začne ženska zdravilo Trinovum jemati že v prvem tednu po splavu, pri tem pa ne smemo pozabiti na povečano tveganje za pojav trombembolij v času neposredno po splavu (glejte poglavje 4.4.1 Trombembolije in druge bolezni ožilja).

4.2.8 Kaj naj ženska stori v primeru, če pozabi tableto

Če pozabi eno tableto (med tabletami ne sme preteči več kot 24 ur), naj pozabljeno tableto vzame, takoj ko se spomni, naslednjo tableto pa ob rednem času. To pomeni, da bo morda morala v enem dnevu vzeti dve tableti.

Če pozabi vzeti dve tableti v prvem ali drugem tednu, naj vzame dve tableti tisti dan, ko se spomni in naslednji dan še dve tableti. Potem naj jemlje po eno tableto na dan v skladu z navodili, dokler ne porabi cele škatle. Poleg tega mora prvih 7 dni neprekinjenega jemanja tablet uporabljati tudi zanesljivo dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

Če v tretjem tednu pozabi vzeti dve tableti, naj odvrže preostale tablete iz škatle in začne še isti dan jemati tablete iz naslednje škatle. Poleg tega mora prvih 7 dni neprekinjenega jemanja tablet uporabljati tudi zanesljivo dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

Če kadarkoli v času prvih treh tednov pozabi vzeti tri tablete, naj zavrže preostale tablete iz škatle in začne še isti dan jemati tablete iz naslednje škatle. Poleg tega mora prvih 7 dni neprekinjenega jemanja tablet uporabljati tudi zanesljivo dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

4.2.9 Vmesna krvavitev ali kapljična krvavitev

Če se pojavi vmesna krvavitev ali kapljična krvavitev, naj ženska kljub temu nadaljuje z jemanjem tablet. Tovrstna krvavitev navadno izgine po treh ciklih, vendar lahko pride do razlik med posameznicami. Če pa traja še naprej, naj se ženska posvetuje z zdravnikom.

Če se v času premora pri jemanju tablet ne pojavi krvavitev, naj ženska kljub temu nadaljuje z jemanjem tablet. Če je tablete jemala pravilno, odsotnost krvavitve ni nujno znak zanositve. Kljub temu pa je treba v tem primeru izključiti morebitno nosečnost.

4.2.10 Bruhanje in driska

V primeru bruhanja v roku 3 ur po zaužitju tablet ali hude driske, ki traja dlje kot 24 ur, je lahko učinkovitost kontracepcije zmanjšana, zato mora ženska uporabljati tudi dodatno nehormonsko metodo kontracepcije, dokler ni 7 dni brez prekinitve jemala naslednjih 7 tablet. Če bruhanje in/ali driska trajata dlje časa, naj se ženska posvetuje z zdravnikom, saj je lahko učinkovitost peroralne kontracepcije zmanjšana.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- tromboflebitis ali trombembolija;
- globok venski tromboflebitis ali trombembolija v pretekli anamnezi;
- bolezen možganskega žilja ali koronarnih arterij;
- migrena s fokalno avro;
- znani karcinom dojke ali sum nanj;
- bolezen srčnih zaklopov z zapleti;
- huda hipertenzija (vrednosti sistoličnega krvnega tlaka ves čas ≥ 160 ali vrednosti diastoličnega krvnega tlaka ves čas ≥ 100 mm Hg);
- sladkorna bolezen s prizadetostjo ožilja;
- karcinom endometrija ali kakšna drug znana, od estrogena odvisna neoplazija ali sum nanjo;
- nediagnosticirana nenormalna krvavitev iz rodil;
- holestatska zlatenica v času nosečnosti ali zlatenica pri predhodnem jemanju kontracepcijskih tablet;
- akutna ali kronična hepatocelularna bolezen z motnjami delovanja jeter;
- jetrni adenomi ali karcinomi;
- potrjena nosečnost ali sum na nosečnost.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Peroralna kontracepcijska sredstva NE ščitijo pred okužbo z virusom HIV (AIDS) ali pred drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Preden ženski predpišete peroralno kontracepcijsko sredstvo in med samo terapijo, je priporočljivo, da ji vzamete podrobno anamnezo ter opravite temeljit telesni pregled. Upoštevati je treba celotno zdravstveno in družinsko zgodovino. Pri ponavljajočih se vmesnih krvavitvah ali nepričakovanih krvavitvah iz nožnice so potrebni dodatni pregledi.

Da bi lahko pravilno pretehtal nevarnosti in koristi uporabe peroralnih kontracepcijskih sredstev, mora zdravnik poznati naslednja stanja, ki lahko povečajo tveganje za pojav zapletov pri uporabi peroralnih kontracepcijskih sredstev:

- stanja, pri katerih se lahko poveča tveganje za pojav venskih tromboemboličnih zapletov, npr. daljša imobilizacija ali večji kirurški posegi;
- dejavniki tveganja za prizadetost arterij, npr. kajenje, hiperlipidemija, hipertenzija ali prekomerna telesna masa;
- hipertenzija (vrednosti sistoličnega krvnega tlaka ves čas 140-159 ali vrednosti diastoličnega krvnega tlaka ves čas 90-99 mm Hg);
- sladkorna bolezen;
- huda depresija ali depresija v pretekli anamnezi.
- kajenje; tveganje za srčnožilne zaplete se povečuje s starostjo in številom pokajenih cigaret.

4.4.1 Tromboembolija in druge bolezni ožilja

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirana kontracepcijska sredstva je tveganje za pojav venskega tromboembolizma (VTE) povečano v primerjavi z ženskami, ki jih ne uporabljajo. Tveganje za VTE je največje v prvem letu uporabe kombiniranega kontracepcijskega sredstva. To tveganje je manjše, od tveganja za VTE med nosečnostjo, ki ga ocenjujejo na 60 primerov na 100.000 nosečnosti. Do smrti zaradi VTE pride v 1-2 % primerov.

Ni znano, kako zdravilo TRINOVUM vpliva na tveganje, povezano z VTE, v primerjavi z drugimi kontraceptivi.

Z jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev je povezano povečano tveganje za nastanek tromboemboličnih in trombotičnih bolezni. V kontroliranih študijah so primerjali ženske, ki uporabljajo kontracepcijo, s tistimi, ki je ne uporabljajo in odkrili, da je relativno tveganje za prvi pojav površinske venske tromboze 3, za globoko vensko trombozo ali pljučni embolizem 4 do 11 in 1,5 do 6 za ženske z boleznimi, ki povečajo nagnjenost k venskim tromboemboličnim boleznim. Študije so pokazale, da je relativno tveganje nekoliko nižje, okoli 3 za nove primere in okoli 4,5 za nove primere, ki zahtevajo hospitalizacijo. Tveganje za pojav tromboemboličnih bolezni ni povezano s trajanjem jemanja peroralnih kontracepcijskih sredstev in po prenehanju jemanja tablet izzveni.

Pri uporabi peroralnih kontracepcijskih sredstev poročajo o dva- do štirikratnem povečanju relativnega tveganja za pojav postoperativnih tromboemboličnih zapletov. Relativno tveganje za pojav venske tromboze pri ženskah z boleznimi, ki povečajo nagnjenost k tem motnjam, je dvakrat večje od tveganja pri ženskah brez teh bolezni. Če je možno, naj ženska preneha jemati peroralna kontracepcijska sredstva najmanj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom in jih lahko spet začne jemati šele dva tedna po njem, če je poseg povezan z večjim tveganjem za pojav tromboembolizmov. Enako velja za čas med in po daljši imobilizaciji. Ker je tudi obdobje takoj po porodu povezano z večjim tveganjem za pojav tromboembolizmov, smejo ženske, ki ne dojijo, začeti z jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev šele 3 tedne po porodu.

Ženska lahko začne jemati hormonska kontracepcijska sredstva prvi dan prve spontane menstruacije, če le te ni, pa 21. dan po umetnem splavu ali spontanem splavu v 20. tednu nosečnosti ali kasneje.

Relativno tveganje za pojav arterijske tromboze (npr. možganska kap ali miokardni infarkt) je povečano v primeru, da ima ženska tudi druge dejavnike tveganja, npr. kajenje cigaret, hipertenzija, hiperlipidemija, prevelika telesna masa, sladkorna bolezen, preeklampsična toksemija v anamnezi in višja starost. S temi resnimi žilnimi zapleti so povezana predvsem peroralna kontracepcijska sredstva, ki vsebujejo 50 µg estrogena ali več. Tveganje za pojav bolezni ožilja je lahko manjše pri tistih pripravkih peroralnih kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo manjše odmerke estrogena in progesterona, vendar tega še niso dokončno potrdili.

Tveganje za pojav hudih kardiovaskularnih neželenih učinkov peroralnih kontracepcijskih sredstev se povečuje s starostjo in z intenzivnostjo kajenja. To tveganje je znatno pri kadilkah, starejših od 35 let. Ženskam, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva, močno odsvetujemo kajenje.

Pri ženskah, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva, so ugotavljali povečanje krvnega tlaka. Raziskave s pripravki peroralnih kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo 50 µg estrogena ali več, so

pokazale, da je verjetnost za povečanje krvnega tlaka večja pri starejših uporabnicah in pri daljši uporabi teh sredstev. Pri mnogih ženskah se zvišan krvni tlak povrne na normalno vrednost po prenehanju jemanja peroralnih kontracepcijskih sredstev in potem več ni razlike v pogostnosti hipertenzije med ženskami, ki so prenehale jemati ta sredstva, in tistimi, ki jih nikoli niso jemale.

Pri ženskah s hipertenzijo (vrednosti sistoličnega krvnega tlaka ves čas 140-159 ali vrednosti diastoličnega krvnega tlaka ves čas 90-99 mm Hg) moramo doseči dober nadzor krvnega tlaka, preden lahko začnejo jemati peroralna kontracepcijska sredstva. Če se pri njih pojavi znatno zvišanje krvnega tlaka, morajo prenehati z jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev.

Objavljenih je bilo nekaj kliničnih poročil o trombozi mrežnice v povezavi z jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev. Če se pri ženski pojavi nerazložljiva prehodna, delna ali popolna izguba vida, zameglen vid ali dvojni vid, edem papile ali žilne lezije na mrežnici, mora prenehati z jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev. Takoj je treba uvesti ustrezne diagnostične in terapevtske ukrepe.

4.4.2 Jetrne bolezni

Po hepatitisu morate počakati še vsaj tri mesece po normalizaciji izvidov preiskav delovanja jeter, preden lahko ženski predpišete kontracepcijske tablete. Incidenca benignih in malignih tumorjev jeter (jetrni adenomi in hepatocelularni karcinomi) je majhna. Kontrolirane študije posameznih primerov so pokazale, da se lahko tveganje za pojav teh tumorjev poveča v povezavi z jemanjem in dolžino jemanja peroralnih kontracepcijskih sredstev. Ruptura benignih jetrnih adenomov lahko povzroči smrt zaradi intraabdominalne krvavitve.

4.4.3 Karcinomi rodil in dojke

V primeru nediagnosticirane stalne ali ponavljajoče se nenormalne krvavitve iz nožnice je treba uvesti ustrezne diagnostične ukrepe, da izključite morebiten malignom.

Opravljenе so bile številne epidemiološke raziskave incidence raka dojke, endometrija, jajčnikov in materničnega vratu pri ženskah, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva. Poročila so si sicer nekoliko nasprotujoča, vendar večina raziskav kaže, da jemanje peroralnih kontracepcijskih sredstev ni povezano s splošnim povečanjem tveganja za pojav raka dojke. Nekatere raziskave so pokazale povečanje relativnega tveganja za rak dojke, še posebej pri mlajših ženskah. Za to povečanje menijo, da je povezano z dolžino uporabe teh sredstev.

Metaanaliza 54 epidemioloških raziskav je pokazala, da imajo ženske, ki trenutno jemljejo kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva ali ki so jih jemale v zadnjih 10. letih, nekoliko povečano tveganje za diagnozo raka dojke, četudi so dodatni primeri raka lokalizirani. Iz teh podatkov ni mogoče sklepati, ali so ti vzorci ugotovljenega tveganja posledica zgodnejše diagnoze raka dojke pri ženskah, ki so kadarkoli v življenju jemale hormonska kontracepcijska sredstva, ali posledica njihovih bioloških učinkov, ali pa celo kombinacije obeh dejavnikov. Ta metaanaliza kaže tudi, da je starost, pri kateri ženska neha jemati kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva, pomemben dejavnik tveganja za rak dojke: starejša ko je ženska, ko neha jemati peroralna kontracepcijska sredstva, več raka dojke diagnosticirajo. Menijo, da je dolžina uporabe teh sredstev manj pomembna.

O možnosti večjega tveganja za pojav raka dojke se je treba z žensko pogovoriti in ga pretehtati v primerjavi s koristmi uporabe kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev.

Nekatere raziskave kažejo, da je uporaba peroralnih kontracepcijskih sredstev povezana s povečanim tveganjem za pojav neoplazije na materničnem vratu, vključno z rakom materničnega vratu, v nekaterih populacijah žensk. Strokovnjaki pa se še vedno ne strinjajo o tem, v kolikšni meri so takšni izsledki posledica razlik v spolnem obnašanju žensk in drugih dejavnikov.

4.4.4 Metabolni učinki

Peroralna kontracepcijska sredstva lahko povzročijo zmanjšanje glukoze tolerance. Dokazali so, da je ta učinek neposredno povezan z odmerkom estrogena. Poleg tega lahko progestogeni povečajo sekrecijo insulina in povzročijo rezistenco na insulin, ta učinek pa se razlikuje pri različnih progestogenskih učinkovinah. Pri ženskah, ki nimajo sladkorne bolezni, pa ni videti, da bi imela peroralna kontracepcijska sredstva kakršenkoli vpliv na raven glukoze v krvi na tešče. Zaradi teh

preverjenih učinkov je treba predvsem ženske s sladkorno boleznijo in tiste s preddiabetičnimi stanji skrbno spremljati v času jemanja peroralnih kontracepcijskih sredstev.

Majhen odstotek žensk ima v času jemanja peroralnih kontracepcijskih sredstev vztrajno hipertrigliceridemijo. Pri ženskah, ki jemljejo ta sredstva, so poročali o spremembi ravni serumskih trigliceridov in lipoproteinov.

4.4.5 Glavobol

Če se pri ženski med jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev pojavi ali poslabša migrena, ali če se pojavi nov vzorec glavobola, ki je ponavljajoč, stalen ali hud, naj ženska preneha jemati ta sredstva. Pri njej moramo ugotoviti vzrok za te težave.

4.4.6 Neredne menstruacije

Pri bolnicah, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva, se lahko pojavijo vmesna krvavitve, kapljična krvavitev in/ali izostanek krvavitve, še posebej v prvih treh mesecih jemanja. Upoštevati je treba možnost nehormonskih vzrokov za te težave in po potrebi uvesti ustrezne diagnostične ukrepe, da izključimo malignom ali nosečnost.

Po prenehanju jemanja kontracepcijskih tablet se pri nekaterih ženskah lahko pojavi amenoreja ali oligomenoreja, še posebej če sta ti stanji obstajali že prej.

4.4.7 Kloazma

Včasih se lahko pri ženskah, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva, pojavi kloazma, še posebej pri tistih, ki so imele kloazmo že prej v času nosečnosti. Ženske, ki so nagnjene h kloazmi, naj se med jemanjem teh zdravil izogibajo sončenju ali ultravijoličnim žarkom. Po prenehanju jemanja kontracepcijskih tablet kloazma pogosto ne izgine v celoti.

4.4.8 Ostala opozorila

Zdravilo Trinovum vsebuje laktozo in oranžno rumeno S. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Oranžno rumeno S lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

4.5.1 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Na presnovo hormonskih kontracepcijskih sredstev lahko vplivajo različna zdravila. Klinično pomembne so lahko učinkovine, ki povzročijo indukcijo encimov, odgovornih za razgradnjo estrogenov in progestinov, in učinkovine, ki motijo enterohepatične cirkulacije estrogenov (npr. določeni antibiotiki).

Glavna tarča za učinkovine, ki inducirajo encime, je jetrna mikrosomalna estrogen-2-hidroksilaza (citokrom P450 3A4). Dokazana je zmanjšana učinkovitost kontracepcije pri sočasnem jemanju hormonskih kontracepcijskih sredstev in rifampicina. Literaturni viri navajo, da hormonska kontracepcijska sredstva medsebojno delujejo z nekaterimi protiretrovirusnimi zdravili, modafinilom, topiramatom, barbiturati, grizeofulvinom, fenilbutazonom, natrijevim fenitoinom in karbamazepinom. Posledici interakcij z zdravili, ki povečajo očistek spolnih hormonov, sta lahko vmesna krvavitev in nosečnost. Učinkovitost zdravila Trinovum pri ženskah, ki se dlje časa zdravijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, ni bila dokazana. Zato morajo ženske, ki jemljejo zdravila, ki inducirajo jetrne encime, to upoštevati pri izbiri kontracepcijske metode.

Na podlagi poročil žensk, ki so uporabljale peroralno kontracepcijo in so imele vmesne krvavitve kmalu po zaužitju šentjanževke domnevajo, da so možne interakcije med hormonsko kontracepcijo in šentjanževko. Pri ženskah, ki so sočasno s hormonsko kontracepcijo uporabljale pripravke iz šentjanževke, so poročali o nosečnosti.

Ugotovili so, da nekateri zaviralci proteaz in nekatera protiretrovirusna zdravila bodisi povečajo (npr. indinavir) ali zmanjšajo (npr. ritonavir) koncentracijo kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstev v krvi.

Druga možna interakcija je motnja enterohepatične cirkulacije estrogenov, ki lahko vodi do njihovega pospešenega izločanja in zmanjšane učinkovitosti. Ta je lahko posledica absorpcije žolčnih konjugatov estrogena (npr. zaradi jemanja holestiramina) ali nezadostnega cepljenja konjugatov s črevesnimi bakterijami, kar so opazili po jemanju nekaterih antibiotikov (npr. ampicilina, tetraciklinov).

Zdravnikom svetujemo, naj v primeru sočasne terapije preverijo navodila za predpisovanje.

4.5.2 Laboratorijske preiskave

Jemanje peroralnih kontracepcijskih sredstev lahko vpliva na določene endokrine in jetrne funkcijske teste ter na sestavine krvi:

- Povečanje vrednosti protrombina in faktorjev II, VII, VIII, IX, X, XII in XIII; zmanjšanje antitrombina 3; povečanje agregacije trombocitov, ki jo sproži noradrenalin.
- Povečanje količine tiroglobulina, ki veže ščitnične hormone v krvi (TBG), kar vodi do povečanja celotne količine ščitničnih hormonov v krvi, ki ga merijo prek joda, vezanega na proteine (PBI), T4 s kromatografijo ali z radioimunskimi testi. Privzem prostega T3 s smolami je zmanjšan, kar odraža povečano količino TBG, koncentracija prostega T4 pa ni spremenjena.
- Tudi količina drugih vezavnih proteinov v serumu je lahko povečana.
- Količina globulinov, na katere se vežejo spolni hormoni, je povečana, kar povzroči zvišanje skupne koncentracije steroidnih spolnih hormonov v krvi, koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov v krvi pa se bodisi zmanjšajo ali ostanejo nespremenjene.
- Lipoproteini visoke gostote (HDL-C) in celotni holesterol (total-C) so lahko povečani, lipoproteini nizke gostote (LDL-C) pa povečani ali zmanjšani, medtem ko je razmerje LDL-C/HDL-C lahko zmanjšano in trigliceridi nespremenjeni. Ti učinki so odvisni od odmerkov estrogena in progestina in od vrste progestina.
- Glukozna toleranca je lahko zmanjšana.
- Uporaba peroralnih kontracepcijskih sredstev lahko povzroči zmanjšanje serumske koncentracije folata. To je lahko klinično pomembno, če ženska zanosi kmalu po prenehanju jemanja peroralnih kontracepcijskih sredstev.

4.6 Nosečnost in dojenje

4.6.1 Nosečnost

Zdravilo Trinovum je kontraindicirano v času nosečnosti.

Epidemiološke raziskave ne kažejo povečanega tveganja za prirojene anomalije pri otrocih žensk, ki so pred nosečnostjo jemale peroralna kontracepcijska sredstva. Večina novejših raziskav tudi ni pokazala teratogenih učinkov, še posebej ne glede srčnih anomalij in anomalij v smislu skrajšanja udov, ko so ženske nenamerno jemale peroralna kontracepcijska sredstva v zgodnji nosečnosti.

4.6.2 Dojenje

Kontracepcijski steroidi in/ali njihovi presnovki se lahko izločajo v materino mleko. Poleg tega lahko kombinirana hormonska kontracepcijska sredstva v obdobju takoj po porodu vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino in kakovost materinega mleka. Doječim materam svetujemo, naj ne uporabljajo zdravila Trinovum ali katerekoli druge kombinirane hormonske kontracepcije. Dokler dojijo, naj raje uporabljajo kakšno drugo obliko kontracepcije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in opravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Z uporabo noretisterona/etinilestradiola so doslej povezovali naslednje neželene učinke (glejte poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri uporabi):

Ocena klinične varnosti noretisterona temelji na dveh študijah: štiricelični, dvojno slepi, nadzorovani študiji, ki je ocenjevala 488 žensk skozi štiri cikle in dvocelični študiji, ki je trajala 12 ciklov (n=669). Informacije o neželenih učinkih iz teh kombiniranih študij so predstavljene spodaj.

Edini zelo pogost neželen učinek je bil glavobol (12%).

Neželeni učinki, ki so bili v kliničnih študijah poročani s pogostostjo pod 10% so navedeni v preglednici.

NEŽELENI UČINKI O KATERIH SO POROČALI V KLINIČNIH PRESKUŠANJIH ZDRAVILA TRINOVUM			
Organski sistem	Pogosti neželeni učinki (> 1/100 do < 1/10)	Občasni neželeni učinki (> 1/1.000 do < 1/100)	Redki neželeni učinki (> 1/10.000 do < 1/1.000)
Žilne bolezni	edem		
Motnje reprodukcije in dojk	občutljivost dojk	vaginalna kandidaza, vmesne krvavitve, manjkanje ali izostanek menstruacije (amenoreja), boleče dojke	
Bolezni prebavil	trebušni krči, napenjanje	slabost, bruhanje	
Očesne bolezni		neprenašanje kontaktnih leč	
Bolezni kože in podkožja	akne	kloazma, alopecija, izpuščaj, hirsutizem,	
Bolezni živčevja	močni glavoboli, depresija, razdražljivost	migrena, spremembe libida, spremembe razpoloženja	
Presnovne in prehranske motnje	zastajanje tekočine	spmembe telesne mase (povečanje ali zmanjšanje), spremembe teka	

Spodaj so navedeni neželeni učinki o katerih so poročali v povezavi z uporabo hormonskih kontraceptivov:

Srčne bolezni: miokardni infarkt.

Žilne bolezni: hipertenzija, cerebrovaskularni inzulti, globoka venska tromboza, arterijski trombembolizmi, pljučna embolija in druge embolije, majhen porast krvnega tlaka.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi): benigni tumorji jeter, maligni tumorji jeter, rak materničnega vratu, rak dojke.

Bolezni prebavil: kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: intrahepatična holestaza, holelitiaza, holestatski ikterus, sindrom Budd-Chiari.

Motnje reprodukcije in dojk: vmesne krvavitve, kapljične krvavitve, spremembe menstruacijske krvavitve, povečanje velikosti materničnih fibromioma, povečanje erozij na materničnem vratu in cervikalne sekrecije, začasna neplodnost po prenehanju jemanja kontracepcijskih sredstev, predmenstrualni sindrom, galaktoreja, zmanjšanje količine mleka pri jemanju kontracepcijskih tablet takoj po porodu, povečanje dojk.

Bolezni kože in podkožja: seboreja, hipertrichoza, pemfigoid (herpes gestationis), melazma, ki lahko traja dlje časa, hemoragični izpuščaj, multiformni eritem, nodozni eritem, urtikarija in angioedem.

Očesne bolezni: sprememba ukrivljenosti roženice (večja ukrivljenost), katarakta, neuro-okularne lezije.

Bolezni živčevja: horea.

Presnovne in prehranske motnje: zmanjšana glukozna toleranca.

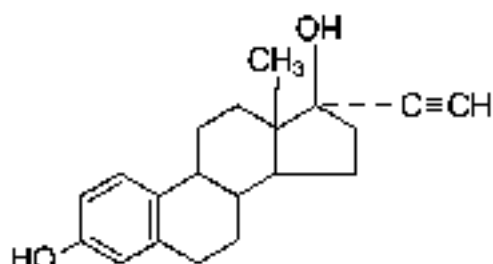
Bolezni sečil: motnje delovanja ledvic, hemolitično uremični sindrom.

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirana hormonska kontracepcijska sredstva je povečano tveganje za pojav VTE. Podatki o razlikah v tveganju za pojav VTE pri različnih kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstvih so navedeni v poglavju 4.4.

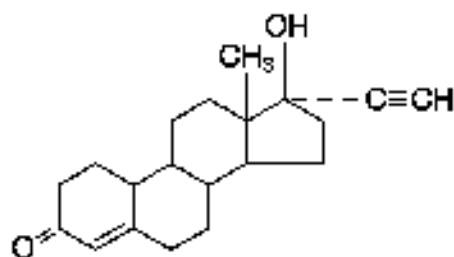
4.9 Preveliko odmerjanje

Po akutnem zaužitju velikih odmerkov peroralnih kontracepcijskih tablet niso poročali o resnejših neželenih učinkih. Preveliko odmerjanje lahko povzroči navzejo in bruhanje ter pri mlajših deklicah tudi vaginalno krvavitev. Antidota ni, zato je zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI



etinilestradiol



noretisteron

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski sistemski kontraceptivi, oznaka ATC: G03AB04

Četudi v veliki meri že razumemo farmakološko delovanje estrogenov in progestogenov, ki se nahajajo v vseh kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstvih, pa mehanizem njihovega delovanja, razen, da zavirajo ovulacijo, še ni povsem pojasnjen.

Zdravilo Trinovum deluje preko estrogenskega in progestagenskega učinka etinilestradiola in norgestimata zavira delovanje gonadotropinov. Primarni učinek je inhibicija ovulacije. K učinkovitosti zdravila lahko prispevajo tudi spremembe cervikalne sluzi, endometrija in motilitete jajcevodov.

Raziskave vezave hormonov na receptorje in vezavni globulin za spolne hormone (SHBG) ter raziskave na živalih in pri človeku so pokazale, da ima noretisteron veliko progestageno aktivnost in tudi nekaj intrinzične androgene aktivnosti, kar kaže na selektivnost delovanja zdravila Trinovum. Noretisteron v kombinaciji z etinilestradiolom ne izniči estrogensko povzročenega zvišanja ravni SHBG, kar povzroči znižanje serumske koncentracije prostega testosterona v primerjavi z osnovno vrednostjo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Noretisteron in etinilestradiol se po peroralni uporabi hitro absorbirata. Najvišje plazemske ali serumske koncentracije običajno dosežeta 1-2 uri po zaužitju zdravila.

Porazdelitev: Tako noretisteron kot etinilestradiol se porazdelita po vseh tkivih v telesu. Noretisteron se veže tako na albumin (79 do 95 %) kot na SHBG. Etinilestradiol se približno 98 % veže na albumin.

Presnova: Noretisteron in etinilestradiol se najprej presnovita pri prvem prehodu, predvsem skozi črevesje, pa tudi skozi jetra. To zmanjša biološko razpoložljivost noretisterona na približno 65 do 80 %, etinilestradiola pa na 40 do 50 %. Oba, noretisteron in etinilestradiol, se v telesu še naprej presnavljata. Presnova noretisterona se začne z redukcijo obroča, čemur sledi tvorba glukoronidnih in sulfatnih konjugatov. Etinilestradiol se presnovi do različnih hidroksiliranih presnovkov in njihovih glukoronidnih in sulfatnih konjugatov.

Izločanje: Razpolovna doba peroralno zaužitega noretisterona je od 5 do 14 ur, medtem ko je srednja razpolovna doba etinilestradiola od 6 do 20 ur. Presnovki etinilestradiola in noretisterona se iz telesa izločijo z urinom in z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost vsake učinkovine posebej in kombinacije so ugotavljali v obsežnih študijah. Študije kombinacij vključujejo študije toksičnosti enkratnega odmerjanja pri številnih vrstah živali, študije večkratnega odmerjanja pri miših (v obdobju do 18 mesecev), podganah (v obdobju do dveh let), psih (v obdobju do 7 let), in opicah (v obdobju do 10 let), ter študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, razvoj toksičnosti in genotoksičnosti. Rezultati kažejo, da je akutni peroralni LD50 noretisterona (NET) in etinilestradiola (EE) v razmerju 1,0:0,035 ali 0,5:0,035 večji kot 4 g/kg. Literaturni viri navajajo vrednosti LD50 za noretisteron acetat (NA) + EE pri glodalcih v območju 0,5 do > 5 g/kg. Ti podatki kažejo na zelo nizko peroralno toksičnost.

Preskušanja večkratnega odmerjanja pri glodalcih, pri ~100-200krat večjih odmerkih od terapevtskih, in pri razmerjih NET + EE 20:1, ali NA + EE 50:1, so pokazala podobne rezultate, kot so od odmerka odvisno povečanje telesne mase, zastoj v rasti, hiperplazija jeter in atrofija spolnih žlez. Podoben spekter učinkov so opazili pri podganah, ki so prejemale enake odmerke NA samega ali 50-krat manjši odmerek NA, skupaj z EE. Obe učinkovini, ne glede na to ali sta bili aplicirani posamezno ali v skupaj, sta s podaljšanjem preživetja, daljšim časom do razvoja tumorja in z zmanjšanjem pojavnosti in resnosti degenerativnih bolezni v starosti pokazali pozitiven vpliv na zdravje podgan.

Rezultati dolgoročnih preskušanj večkratnih odmerkov pri psih (5-7 let) in opicah (10 let), z do 25-50 krat (samo NET) ali ~70 krat (NET + EE) večjimi odmerki od terapevtskih, so pokazali, da je celotno, dolgotrajno zdravljenje dobro prenosljivo in ne kaže specifičnih znakov karcinogenosti ali razvoja tumorja. Odkritja pripisujejo od odmerka odvisnemu farmakološkemu vplivu steroidov na spolne organe in biokemične parametre jeter.

Pri glodalcih in primatih so odkrili, da kombinirana peroralna kontracepcija vpliva na smrtnost zarodka, vendar pa ni teratogena. V številnih in vitro in in vivo testiranjih so ugotavljali genotoksičnost estrogenov in progestogenov, in dobili nasprotujoče rezultate. Pri teh hormonih ne preide do neposredne reakcije z DNA, temveč lahko pod določenimi pogoji povzročijo nespecifične kromosomske poškodbe.

Rezultati opravljenih raziskav kažejo, da imajo učinki kombinacije NET in EE pri laboratorijskih živalih, ki so jih opazili pri izpostavljenosti, ki je presegala največjo človeško izpostavljenost ali so bili posledica prevelikega farmakološkega učinka pri odmerkih višjih od terapevtskih, majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza
predgelirani škrob
magnezijev stearat
oranžno rumeno S (E110) (samo roza in oranžne tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo Trinovum shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 21 tabletami (1×21 tablet v PVC/Alu pretisnem omotu-7 belih, 7 roza in 7 oranžnih tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-153/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom: 07. 09. 1987
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 17.1.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09. 12. 2010