

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tri-Regol, obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

6 růžových tablet: jedna tableta obsahuje ethinylestradiolum 30 mikrogramů a levonorgestrelum 50 mikrogramů

5 bílých tablet: jedna tableta obsahuje ethinylestradiolum 40 mikrogramů a levonorgestrelum 75 mikrogramů

10 okrových tablet: jedna tableta obsahuje ethinylestradiolum 30 mikrogramů a levonorgestrelum 125 mikrogramů

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy (33 mg) a sacharosu (22,013 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Růžové lesklé bikonvexní kulaté obalené tablety o průměru 6 mm.

Bílé lesklé bikonvexní kulaté obalené tablety o průměru 6 mm.

Okrové lesklé bikonvexní kulaté obalené tablety o průměru 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak se přípravek Tri-Regol užívá

Pro zachování antikoncepční účinnosti je důležité pravidelné každodenní užívání tablet po dobu 21 po sobě jdoucích dní.

Tablety se užívají perorálně v pořadí označeném na blistru každý den v přibližně stejnou dobu a dle potřeby se zapíjejí vodou.

Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 po sobě následujících dnů. Užívání z dalšího blistru začíná vždy po 7denním intervalu bez užívání tablet, během kterého se obvykle dostaví krvácení z vysazení. Toto obvykle začíná 2. nebo 3. den po užití poslední tablety a nemusí přestat do začátku užívání tablet z následujícího blistru.

Jak začít užívat přípravek Tri-Regol

Pokud v předchozím měsíci nebyla užívána hormonální antikoncepce

Užívání tablet má začít 1. den přirozeného menstruačního cyklu (tj. první den menstruačního krvácení). Užívání je možné zahájit také 2. - 7. den menstruačního cyklu, ale během prvního cyklu se po dobu prvních 7 dní užívání tablet doporučuje používat současně bariérovou antikoncepční metodu (jako je kondom nebo spermicidy).

Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinované antikoncepční tablety, vaginální kroužek, transdermální náplast)

Užívání přípravku Tri-Regol má začít následující den po užití poslední aktivní tablety předchozích antikoncepčních tablet (nebo po odstranění transdermální náplasti nebo vaginálního kroužku), ale ne později než následující den po obvyklém intervalu bez užívání tablet předchozí antikoncepce (nebo po využívání placebo tablet, nebo po intervalu bez aplikace náplasti nebo po intervalu bez používání vaginálního kroužku).

Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze progestogen (tablety obsahující jen progestogen, injekce, implantát)

Uživatelka může přerušit užívání tablet obsahujících jen progestogen kterýkoli den (přechod z implantátu: v den, kdy je implantát odstraněn; přechod z injekce: v den, kdy se má aplikovat další injekce). V každém z těchto případů je třeba uživatele doporučit používat prvních 7 dní užívání tablet současně bariérovou antikoncepční metodu.

Po potratu v prvním trimestru těhotenství

Žena může zahájit užívání tablet ihned. Pokud tak učiní, nemusí přijmout další antikoncepční opatření.

Po porodu nebo potratu ve druhém trimestru těhotenství

Kojící ženy – viz bod 4.6.

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolie v poporodním období je třeba uživatele doporučit, aby začala užívat tablety až 28. den po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud uživatelka začne tablety užívat později, je třeba jí poradit, aby po dobu prvních 7 dní užívání tablet používala bariérovou antikoncepční metodu. V případě, že již došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání tablet vyloučit těhotenství nebo vyčkat na první menstruační krvácení.

Postup při vynechání tablet

Ochrana před otěhotněním může být při vynechání tablet narušena, zvláště pokud vynechání tablet prodlouží interval bez užívání tablet. Pokud došlo k vynechání tablet v prvním týdnu cyklu a k pohlavnímu styku došlo během 7 dní před vynecháním tablet, je třeba vzít v úvahu možnost otěhotnění.

Pokud se uživatelka opozdí v užití jakékoli tablety **o méně než 12 hodin**, má ji užít, jakmile si opomenutí uvědomí, další tablety se užívají v obvyklou dobu.

Pokud se uživatelka opozdí v užití jakékoli tablety **o více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana může být snížena.

- Uživatelka má užít poslední zapomenutou tabletu co nejdříve, jakmile si to uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet v jeden den. Další tablety se užívají v obvyklou dobu. Navíc je nutné po dobu následujících 7 dní používat doplňkovou antikoncepční metodu, jako je kondom.
- Jestliže těchto 7 dní přesáhne přes poslední tabletu v současném blistru, zahájí se užívání z dalšího blistru okamžitě po využívání předchozího; mezi blistry není žádná přestávka. Tím se zabrání prodloužení intervalu bez užívání tablet a sníží se riziko ovulace. Není pravděpodobné, že by se krvácení ze spádu dostavilo před využíváním tablet z druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo ke krvácení z průniku.
- Nedojde-li po doužívání tablet z druhého blistru ke krvácení ze spádu, je třeba před užíváním tablet z dalšího blistru vyloučit těhotenství.

V případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání léčivých látek a je třeba použít další antikoncepční opatření.

Dojde-li do 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení nebo závažnému průjmu, má žena použít radu pro případ vynechání tablet, která je popsána v bodě "Postup při vynechání tablet".

Jak oddálit nástup krvácení

Pro oddálení nástupu menstruačního krvácení má žena pokračovat s užíváním tablet z poslední aktivní fáze (okrové tablety) z dalšího blistru přípravku Tri-Regol bez intervalu bez užívání tablet. Oddálení může trvat tak dlouho, jak si žena přeje, dokud nevyužívá všechny okrové tablety. Během oddalování menstruačního krvácení může docházet ke krvácení z průniku nebo ke špinění.

K pravidelnému užívání přípravku Tri-Regol se pak žena vrací po 7denním intervalu bez užívání tablet.

Pediatrická populace

Údaje nejsou dostupné.

Účinnost a bezpečnost kombinované hormonální antikoncepce (COC) byla stanovena u dospělých žen v reprodukčním věku.

Starší osoby

COC není indikována k použití u postmenopauzálních žen.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Perorální antikoncepci nelze užívat, je-li u ženy diagnostikován některý z níže uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání COC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Venózní nebo arteriální trombóza/tromboembolická příhoda v současnosti nebo v anamnéze (jako je hluboká venózní trombóza, plicní embolie, infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhoda.
- Prodromy trombózy v současnosti nebo v anamnéze (například tranzitorní ischemická ataka, angina pectoris).
- Migréna s fokálními neurologickými příznaky v anamnéze.
- Diabetes mellitus s postižením cév.
- Přítomnost závažného rizikového faktoru nebo více rizikových faktorů pro vznik venózní nebo arteriální trombózy může znamenat kontraindikaci (viz bod 4.4).
- Těžká hypertenze.
- Cerebrovaskulární příhoda nebo ischemická choroba srdeční v současnosti nebo v anamnéze.
- Těžká dyslipoproteinemie.
- Postižení zraku cévního původu.

- Hereditární nebo získaná predispozice k venóznímu nebo arteriálnímu tromboembolismu, jako je rezistence na APC, deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- Pankreatitida nebo její přítomnost v anamnéze spojená s hypertriglyceridemií.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normě.
- Známé nebo suspektní malignity (např. pohlavních orgánů nebo prsů) ovlivněné pohlavními steroidy.
- Potvrzený nebo suspektní karcinom endometria – estrogen dependentní.
- Tumor jater aktuální nebo v anamnéze (benigní či maligní).
- Abnormální vaginální krvácení, jehož příčina nebyla objasněna.
- Těhotenství nebo podezření na ně.
- Hypersenzitivita na léčivé látky levonorgestrel, ethinylestradiol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Tri-Regol je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je-li přítomen některý ze stavů nebo rizikových faktorů zmíněných níže, je třeba zvážit přínos COC ve srovnání s možným rizikem vyplývajícím z jejího užívání u každé ženy zvlášť a tato rizika s ní prohodit dříve, než se rozhodne přípravek užívat. Dojde-li ke zhoršení, nové exacerbaci nebo prvnímu projevu některého z těchto stavů nebo rizikových faktorů během užívání, žena musí kontaktovat lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, má-li být užívání přerušeno.

Pro každou kombinaci estrogen/progestin by měl být dávkovací režim takový, aby bylo podáno nejmenší množství estrogenu a progestinu, které povede k nízké možnosti selhání a bude odpovídat potřebám dané pacientky.

Užívání COC je spojeno se zvýšeným rizikem některých závažných stavů včetně infarktu myokardu, tromboembolismu, cévní mozkové příhody, jaterních neoplazmat a hypertenze. Riziko morbidity a mortality se významně zvyšuje při přítomnosti jiných rizikových faktorů, jako je hypertenze, hyperlipidemie, obezita a zvláště diabetes s postižením cév.

Cirkulační poruchy

Tromboembolické poruchy a jiné cévní poruchy

Perorální antikoncepci je třeba používat s opatrností u žen s rizikovými faktory pro trombotické a tromboembolické příhody nebo kardiovaskulární onemocnění.

Jakýkoli z níže uvedených rizikových faktorů pro venózní nebo arteriální onemocnění může znamenat neakceptovatelnou úroveň rizika.

Infarkt myokardu

S užíváním perorální antikoncepce bylo spojeno zvýšené riziko infarktu myokardu.

Ukazuje se, že kouření v kombinaci s užíváním perorální antikoncepce významně přispívá k incidenci infarktu myokardu u žen ve věku 35 let a více. Ukazuje se, že míra mortality spojená s cirkulačními poruchami se významně zvyšuje u kuřáček ve věku nad 35 let a u nekuřáček ve věku nad 40 let, které užívají perorální antikoncepci.

Všem ženám, které užívají perorální antikoncepci, je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily.

Perorální antikoncepci je třeba používat s opatrností u žen s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění. Riziko arteriálních tromboembolických komplikací u uživatelék COC se zvyšuje se:

- zvyšujícím se věkem
- kouřením (ženám nad 35 let je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily, pokud chtějí užívat COC)
- dyslipoproteinemií
- hypercholesterolemií
- hypertenzí
- onemocněním srdečních chlopní
- migrénou
- fibrilací síní
- obezitou (BMI > 30 kg/m²)
- diabetem.

Venózní trombóza a tromboembolismus

Epidemiologické studie prokázaly, že výskyt venózních tromboembolických příhod (VTE) u uživatelék perorální antikoncepce s nízkou dávkou estrogenu (< 50 µg ethinylestradiolu) se pohybuje od 20 do 40 případů na 100 tisíc žen, které užívají antikoncepci jeden rok. Toto riziko odhadu se liší v závislosti na progestinu. Pro srovnání u žen, které přípravky neužívají, je riziko 5 až 10 případů na 100 tisíc žen za jeden rok. Užívání jakékoli COC přináší zvýšené riziko VTE ve srovnání s neužíváním.

Zvýšené riziko VTE je nejvyšší u žen v průběhu prvního roku užívání kombinované perorální kontracepce. Toto zvýšené riziko je menší než riziko VTE v těhotenství, kdy se odhaduje ve výši asi 60 případů na 100 000 těhotenství. 1-2 % případů VTE končí fatálně.

Celkové absolutní riziko výskytu (incidence) VTE u kombinovaných přípravků perorální kontracepce s levonorgestrem obsahující 30 µg ethinylestradiolu, je přibližně 20 případů na 100 tisíc žen za jeden rok.

Epidemiologické studie prokázaly souvislost mezi užíváním COC a zvýšeným rizikem infarktu myokardu, tranzitorní ischemické ataky a cévní mozkové příhody.

S užíváním perorální antikoncepce bylo hlášeno dvakrát až čtyřikrát zvýšené relativní riziko pooperačních tromboembolických komplikací. Relativní riziko u žen s predispozičními faktory je dvojnásobné než u žen bez těchto faktorů.

Riziko venózních tromboembolických komplikací u uživatelék COC se dále zvyšuje s následujícími rizikovými faktory:

- vyšší věk
- pozitivní rodinná anamnéza (venózní tromboembolie u sourozenců nebo rodičů v relativně mladém věku). Pokud je dědičná predispozice, měla by být žena, než se rozhodne užívat jakékoli COC, odeslána ke specialistovi.
- delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na dolních končetinách nebo rozsáhlé poranění. V těchto případech je vhodné přerušit užívání antikoncepčních tablet (v případě plánované operace nejméně čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po úplném zotavení.
- obezita (BMI > 30 kg/m²)
- nedávný porod nebo potrat ve druhém trimestru těhotenství (viz bod 4.2).

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulárních příhod u uživatelk COC se dále zvyšuje s následujícími rizikovými faktory:

- vyšší věk
- kouření (ženám nad 35 let je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily, pokud chtějí užívat COC)
- dyslipoproteinemie
- hypertenze
- migréna
- onemocnění srdečních chlopní
- fibrilace síní
- obezita (BMI > 30 kg/m²).

Přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru nebo více rizikových faktorů může znamenat kontraindikaci.

Neexistuje shoda ohledně možné role křečových žil a povrchové tromboflebitidy při vzniku nebo progresi venózní trombózy.

Ošetřující lékař by měl upozornit pacientky, aby neprodleně kontaktovaly svého lékaře, pokud zaznamenají možné symptomy trombózy a aby neprodleně přerušily užívání COC.

Velmi vzácně byl u uživatelk antikoncepčních tablet hlášen výskyt trombózy v jiných cévách, např. v jaterních, mezenterických, renálních, cerebrálních a retinálních žilách a artériích. Neexistuje však shoda na tom, zda je výskyt těchto příhod spojen s užíváním hormonální antikoncepce.

Symptomy venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulárních příhod mohou zahrnovat:

- neobvyklý unilaterální bolest nohou a/nebo otok
- náhlou silnou bolest na hrudníku, bez ohledu na to, zda vyzařuje nebo nevyzařuje do levé paže
- náhlý nástup dušnosti
- náhlý záchvat kašle
- závrať
- kolaps s fokálními záchvaty nebo bez nich
- slabost nebo velmi výrazné ochromení náhle postihující jednu stranu nebo jednu část těla
- motorické poruchy
- akutní bolest břicha.

Je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko tromboembolie v šestinedělí (pro další informace viz bod 4.6).

Ostatní zdravotní stavy, které jsou spojovány s nežádoucími cévními příhodami, zahrnují: diabetes mellitus, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a sprkovitou anémií.

Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání COC (může se jednat o prodromální příznaky cévní mozkové příhody) může být důvodem k okamžitému přerušování užívání COC.

Biochemické faktory, které mohou upozorňovat na hereditární nebo získanou predispozici k venózní nebo arteriální trombóze jsou aktivovaný protein C (APC) rezistence, hyperhomocysteinemie, deficit

antitrombinu III, deficit proteinu C a proteinu S a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans).

Cerebrovaskulární onemocnění

Ukázalo se, že perorální antikoncepce zvyšuje jak relativní, tak i přímá rizika cerebrovaskulárních příhod (trombotických a hemoragických cévních mozkových příhod), ačkoli obecně je riziko nejvyšší u starších (>35 let) žen s hypertenzí, které také kouří. Ukázalo se, že hypertenze je rizikovým faktorem pro oba typy cévní mozkové příhody jak u uživatelék, tak i u neuživatelék COC, zatímco u kouření se zdá, že zvyšuje riziko hemoragické cévní mozkové příhody. S užíváním perorální kontracepce byly spojovány také tranzitorní ischemické ataky.

Uživatelky COC s migrénou (zvláště s migrénou s auroou) mohou mít vyšší riziko cévní mozkové příhody.

Nádory

Karcinom děložního hrdla

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik karcinomu děložního hrdla je přetrvávající infekce HPV (human papilloma virus).

Některé epidemiologické studie naznačily, že dlouhodobé užívání COC může dále přispívat k tomuto zvýšenému riziku. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům, sexuálnímu chování a jiným faktorům jako infekce human papilloma virem (HPV).

Karcinom prsu

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií ukázala, že existuje mírně zvýšené relativní riziko (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality.

Zvýšené riziko může být způsobeno časnější diagnózou karcinomu prsu u uživatelék COC, biologickými účinky COC nebo kombinací obojího. Rakovina prsu diagnostikovaná u dlouhodobých uživatelék bývá klinicky méně pokročilá, než diagnostikovaná u těch, které antikoncepci nikdy neužívaly.

Jaterní tumory/Jaterní onemocnění

Ve vzácných případech byly u žen užívajících COC zaznamenány benigní a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech tyto tumory vedly k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Možnost jaterního tumoru je třeba brát v úvahu při diferenciální diagnostice žen užívajících COC, které uvádějí závažnou bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení.

Studie ukázaly u dlouhodobých uživatelék perorální antikoncepce zvýšené riziko rozvoje hepatocelulárního karcinomu a jaterního adenomu, nicméně tyto karcinomy jsou poměrně vzácné.

Ženy s anamnézou cholestázy související s COC a ženy, u kterých došlo k rozvoji cholestázy během těhotenství, mají vyšší riziko rozvoje cholestázy v souvislosti s užíváním COC. Tyto pacientky je třeba pečlivě monitorovat, pokud užívají COC, a v případě rekurence cholestázy je třeba užívání COC ukončit.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno hepatocelulární poškození. Včasná identifikace hepatocelulárního poškození souvisejícího s lékem může snížit závažnost hepatotoxicity ukončením užívání léku. Pokud je identifikováno hepatocelulární poškození, pacientky musí ukončit užívání COC, používat nehormonální antikoncepční metodu a kontaktovat svého lékaře.

Akutní a chronické poruchy jaterních funkcí si mohou vyžádat přerušování užívání COC do té doby, než se jaterní funkce vrátí k normě.

Ostatní stavy

Okulární léze

V souvislosti s užíváním perorální antikoncepce byly hlášeny retinální trombózy. Pokud se objeví nevysvětlitelná parciální nebo kompletní ztráta vize, proptóza nebo diplopie nebo vaskulární léze retiny, je třeba přerušit užívání perorální antikoncepce.

Onemocnění žlučníku

V některých studiích bylo hlášeno u uživatelů perorální antikoncepce zvýšení relativního rizika onemocnění žlučníku.

Účinky na metabolismus sacharidů a lipidů

U uživatelů perorální antikoncepce byla hlášena glukosová intolerance. O některých progestinech je známo, že zvyšují sekreci insulinu a vytvářejí insulinovou rezistenci, zatímco estrogeny (> 75 mikrogramů) mohou vytvářet stav hyperinsulinismu.

Ženy s poruchou glukosové tolerance nebo s diabetem mellitem je třeba během užívání perorální antikoncepce pečlivě sledovat, zvláště na začátku užívání COC. Nicméně u diabetiček užívajících nízkodávková COC není potřeba měnit terapeutický režim.

Malá část žen bude mít během užívání antikoncepčních tablet perzistentní hypertriglyceridemií. V souvislosti s mnoha progestiny bylo hlášeno snížení vysokodenzitních lipoproteinů (HDL) v séru.

Ženy s hypertriglyceridemií nebo které ji mají v rodinné anamnéze, mohou mít zvýšené riziko pankreatitidy při používání COC.

Některé progestiny mohou zvyšovat hladiny nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) a mohou ztěžovat kontrolu hyperlipidemií. U žen s nekontrolovanou hyperlipidemií je třeba vzít v úvahu nehormonální formu antikoncepce.

Hypertenze

Přestože malé zvýšení krevního tlaku bylo pozorováno u mnoha žen užívajících COC, klinicky významný vzestup je vzácný a je pravděpodobnější u starších uživatelů perorální antikoncepce a při trvalém užívání. Údaje z Royal College praktických lékařů a z následných randomizovaných studií ukázaly, že incidence hypertenze se zvyšuje s rostoucím množstvím progestinů.

Jen v těchto vzácných případech je přerušování užívání COC odůvodněné. Pokud však v průběhu užívání COC jsou u preexistující hypertenze trvale zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo pokud významně zvýšený krevní tlak neodpovídá adekvátně na antihypertenzní léčbu, je třeba COC vysadit. Pokud je to vhodné, může být užívání COC opět zahájeno, pokud se antihypertenzní terapií dosáhne normotenzních hodnot krevního tlaku.

Ženy, které mají v anamnéze hypertenzi nebo onemocnění související s hypertenzí nebo onemocnění ledvin, mají být vyzvány, aby používaly jinou metodu antikoncepce.

COC je kontraindikována u žen s nekontrolovanou hypertenzí (viz bod 4.3).

Migréna/Bolest hlavy

Nový výskyt nebo exacerbace migrény nebo rozvoj bolesti hlavy, která je rekurentní, perzistentní nebo silná, vyžaduje přerušování užívání perorální antikoncepce a zhodnocení stavu.

Angioedém

Exogenní estrogény mohou vyvolat či zhoršit příznaky angioedému, a to zvláště u žen s dědičným angioedémem.

Funkce jater

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat přerušení užívání COC, dokud se markery jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám. Steroidní hormony mohou být u pacientů s poruchou funkce jater špatně metabolizovány. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritu souvisejícího s cholestázou, která se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání sexuálních steroidů.

Emocionální poruchy

Pacientky, které se v průběhu užívání perorální antikoncepce stávají signifikantně depresivními, mají přerušit užívání a používat alternativní metodu antikoncepce a pozorovat, zda příznaky mají souvislost s užíváním léku. Ženy s depresí v anamnéze mají být pečlivě sledovány, a pokud se deprese vrátí a má těžký průběh, je třeba užívání přípravku přerušit.

Hladiny folátů

Perorální antikoncepce může snížit hladinu folátů v séru. To se může stát klinicky významným, pokud žena otěhotní krátce po ukončení užívání perorální antikoncepce.

*Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)*

Pokud se užívají kombinovaná perorální antikoncepce (COC) a třezalka tečkovaná současně, je doporučeno používat nehormonální doplňkovou antikoncepční metodu (viz bod 4.5).

Jiné

Průjem a/nebo zvracení mohou snížit absorpci hormonů, což může vést ke snížení sérové koncentrace (viz bod 4.5).

Při užívání COC bylo hlášeno zhoršení Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

V souvislosti s těhotenstvím nebo s užíváním COC byl hlášen první projev nebo zhoršení následujících stavů, ale průkaz souvislosti s užíváním COC je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Lékařské vyšetření a sledování

Před prvním nebo opakovaným zahájením užívání přípravku Tri-Regol je třeba sepsat s ženou kompletní anamnézu (včetně rodinné anamnézy) a vyloučit těhotenství. Je nutné změřit krevní tlak a provést fyzikální vyšetření s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je nutné ženu poučit, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci a užívala přípravek v souladu s uvedenými radami. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny každé ženě, a pokud lékař uzná za vhodné, má zahrnovat také vyšetření prsů, břicha a pánve včetně cytologie děložního čípku.

Ženy je třeba upozornit, že perorální antikoncepce je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena, je-li vynecháno užití tablet, při zvracení nebo průjmu nebo jsou-li užívány současně další léky (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání každé COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Důležité mohou být typ a dávka progestinu. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Pokud bylo COC užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením podle těchto pokynů nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

Některé ženy se setkaly po ukončení užívání antikoncepčních tablet s amenoreou (pravděpodobně s anovulací) nebo oligomenoreou, zvláště tehdy, pokud byl tento stav přítomný již dříve.

Zvýšení hladiny ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro infekci virem hepatitidy C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horního hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu a sacharosu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy nebo fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy, sacharázo-isomaltázovou deficiencí nebo vrozeným deficitem laktázy by neměly tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba uživatelky přípravku Tri-Regol před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Tri-Regol je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Tri-Regol

Mohou se objevit interakce s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a to může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepce.

Postup

Indukce enzymů byla pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat přibližně 4 týdny.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou nebo jinou antikoncepční metodu. Bariérovou metodu je třeba používat po celou dobu současného užívání léčivého přípravku a ještě 28 dní po jeho ukončení. Pokud současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blistr COC začít užívat bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy je doporučena jiná spolehlivá nehormonální antikoncepční metoda.

V literatuře byly popsány následující interakce

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), např.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s různými účinky na clearance COC

Při současném podávání s COC mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteáz a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvýšit nebo snížit plasmatické koncentrace estrogenů a progestinů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto je třeba se seznámit s informací o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoli pochybností má žena léčená inhibitorem proteáz nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou antikoncepční metodu.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Klinický význam možných interakcí COC s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Při současném podání silných inhibitorů CYP3A4 může být zvýšena plasmatická koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Prokázalo se, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plasmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Tri-Regol na jiné léčivé přípravky

Perorální antikoncepce může ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Následně mohou být plasmatické a tkáňové koncentrace zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin).

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich koncentrace v plasmě.

Jiné formy interakce

U žen s hypothyreosou léčených levothyroxinem může vést terapie estrogeny ke snížení volného thyroxinu a zvýšení TSH. Při kombinaci léků je třeba přizpůsobit dávku levothyroxinu.

Troleandomycin může při současném podávání s COC zvýšit riziko intrahepatální cholestázy.

Laboratorní testy

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. kortikosteroidy vážící globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu cukrů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Tri-Regol není indikován v těhotenství.

Pokud žena během užívání přípravku Tri-Regol otěhotní, musí být další užívání okamžitě ukončeno.

Nicméně většina epidemiologických studií nezaznamenala zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám, které užívaly COC před těhotenstvím, ani žádné teratogenní účinky při nechtěném užívání antikoncepčních tablet v časném těhotenství.

Kojení

Kojení může být ovlivněno antikoncepčními tabletami, protože mohou snižovat množství mateřského mléka a měnit jeho složení. Z toho důvodu se užívání kombinované perorální antikoncepce obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů se může vyloučit do mateřského mléka. Tato množství mohou mít vliv na kojence.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tri-Regol nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Během první části léčebného období může velká část žen (10 - 30%) očekávat nežádoucí účinky, jako je bolest hlavy, citlivost prsů, nevolnost a špinění. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a během 2 - 4 měsíců odezní.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny uživatelkami COC, ale spojitost s užíváním COC nebyla ani potvrzena ani vyvrácena.

Incidence nežádoucích účinků uvedená níže je definována podle následující MedDRA konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($> 1/100$ až $\leq 1/10$)	Méně časté ($> 1/1000$ až $\leq 1/100$)	Vzácné ($> 1/10000$ až $\leq 1/1000$)	Velmi vzácné ($< 1/10000$)
--------------------------	-----------------------------	------------------------------------	---	---	------------------------------

Infekce a infestace		vaginitida včetně kandidózy			
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (vč. cyst a polypů)					jaterní adenom, hepatocelu- lární karcinom
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita, anafylaktické/ anafylaktoidní reakce, včetně velmi vzácných případů kopřivky, angioedému, oběhové a těžké respirační poruchy, generalizova- né poruchy imunitního systému, exacerbace diseminova- ného lupus erythemato- des	
Poruchy metabolismu a výživy			retence tekutin, změna chuti k jídlu (zvýšení nebo snížení)	intolerance glukosy	exacerbace porfyrie
Psychiatrické poruchy		deprese/změny nálad	pokles libida	zvýšení libida	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	nervozita, závratě	migréna		exacerbace chorey
Poruchy oka				nesnášenlivost kontaktních čoček	neuritida optiku, trombóza cév sítnice
Poruchy ucha a labyrintu				onemocnění ucha a labyrintu	
Cévní poruchy			hypertenze	venózní a arteriální tromboembo- lismus, zhoršení varikózních žil	
Gastrointestinální poruchy		nauzea bolest břicha	zvracení, průjem	jiné gastrointesti- nální poruchy	pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest				žloutenka	onemocnění žlučníku včetně žlučových

					kamenů
Poruchy kůže a podkožní tkáň		akné	vyrážka, kopřivka, chloasma (melasma), které mohou přetrvávat, hirsutismus, alopecie	různá kožní onemocnění (např. erythema nodosum, erythema multiforme)	
Poruchy ledvin a močových cest					hemolyticko-uremický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu	špinění/krvácení z průniku	bolest prsů, citlivost prsů, otok a výtok, dysmenorea, změny cervikálního ektopia a sekrece, amenorea	zvětšení prsů		
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	změny hladin lipidů v séru včetně hypertriglyceridemie	snížení hladin folátů v séru, snížení tělesné hmotnosti	

Následující závažné nežádoucí účinky hlášené u žen užívajících COC, viz body 4.3 a 4.4:

- Venózní tromboembolismus, tj. hluboká žilní trombóza dolních končetin, pánevní venózní trombóza a plicní embolismus
- Arteriální tromboembolické poruchy
- Karcinom děložního hrdla
- Nádory jater
- Poruchy kůže a podkožní tkáň: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, porfyrie, systémový lupus erythematosus, gestační herpes, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestáza, cholestatická žloutenka, chloasma, erythema nodosum.

Mezi uživatelkami COC je mírně zvýšená frekvence diagnózy rakoviny prsu. Vzhledem k tomu, že rakovina prsu je ve věku do 40 let vzácná, je zvýšení počtu malé vzhledem k celkovému riziku rakoviny prsu. Není znám kauzální vztah k COC. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

Následkem interakce COC s jinými léky (induktory jaterních enzymů) může dojít ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepce (viz bod 4.5).

U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo zhoršovat symptomy angioedému.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou hlášeny žádné případy závažných účinků při předávkování.

Symptomy:

Nauzea, zvracení a u mladých děvčat mírné vaginální krvácení.

Léčba:

Neexistují žádná antidota a léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální antikoncepce pro systémové použití; progestogeny a estrogeny, sekvenční přípravky

ATC kód: G03AB03

Antikoncepční tablety účinkují tak, že potlačují gonadotropiny. Ačkoli primárním mechanismem tohoto účinku je inhibice ovulace, spolupůsobí i další faktory, jako je změna cervikální sekrece (která činí přístup spermií do dělohy obtížnějším) a změny endometria (snižuje se pravděpodobnost nidace vajíčka).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpce

Literatura uvádí, že levonorgestrel je po perorálním podání rychle a úplně absorbován (biologická dostupnost je kolem 100%) a nepodléhá first-pass metabolismu.

Distribuce

Levonorgestrel je v séru primárně vázaný na SHBG (globulin vážící pohlavní hormony).

Biotransformace

Nejdůležitější metabolismus představuje redukce $\Delta 4$ -3-oxo skupiny a hydroxylace na pozici 2α , 1β a 16β s následnou konjugací. Metabolity cirkulující v krvi jsou složeny většinou ze sulfátů 3α , 5β -tetrahydro-levonorgestrelu. Exkrece je primárně ve formě glukuronidů. Část z původního levonorgestrelu cirkuluje také jako 17β -sulfát. Metabolická clearance vykazuje velkou inter-individuální variabilitu, což může částečně vysvětlit širokou variabilitu koncentrací levonorgestrelu mezi uživatelkami.

Eliminace

Eliminační poločas levonorgestrelu v rovnovážném stavu je kolem 36 ± 13 hodin. Levonorgestrel a jeho metabolity se primárně vylučují močí (40 % až 68 %), zatímco kolem 16 - 48% se vylučuje stolicí.

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol se rychle a kompletně absorbuje. Maximální koncentrace v séru kolem 30 – 80 ng/ml je dosažena za 1 – 2 hodiny. Následkem presystémové konjugace a first pass metabolismu je absolutní biologická dostupnost přibližně 60%.

Distribuce

Ethinylestradiol je silně, ale nespecificky vázaný na albumin v séru (kolem 98,5%), což vede ke zvýšení koncentrací SHBG v séru. Zdánlivý distribuční objem vykazoval 5 – 18 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je metabolizovaný primárně aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je 5 – 13 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a svým mechanismem také inhibuje CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, konečná dispoziční fáze je charakterizovaná poločasem kolem 16 – 24 hodin. Vylučovány jsou jen metabolity ethinylestradiolu, kdy poměr vylučování močí a žlučí je 2 : 3. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážený stav

Rovnovážného stavu je dosaženo za 3 – 4 dny a sérové hladiny jsou o 20 % vyšší ve srovnání s jednorázovým podáním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Během testování systémové tolerance po opakovaném podání nebyly zaznamenány žádné účinky, které by naznačovaly neočekávané riziko pro člověka.

Z dlouhodobých studií toxicity s opakovaným podáním ke zhodnocení potenciálu karcinogenní aktivity nebyl hlášený karcinogenní potenciál při terapeutickém užití léčivého přípravku u lidí. Nicméně, je třeba mít na paměti, že pohlavní hormony mohou podporovat růst některých hormonálně dependentních tkání a nádorů.

Studie embryotoxicity a teratogenity ethinylestradiolu a zhodnocení účinku kombinace léčivých látek na fertilitu, fetální vývoj, laktaci a reprodukční schopnost u zvířat nenaznačily žádné riziko nežádoucích účinků u lidí při použití léčivého přípravku dle doporučení. Při bezděčném užití léčivého přípravku v těhotenství je třeba léčbu okamžitě přerušit.

In vitro and *in vivo* studie provedené s ethinylestradiolem a gestodenum nenaznačily žádný mutagení potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Růžové tablety:

Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mastek, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy.

Obal: sodná sůl karmelosy, povidon K 30, makrogol 6000, kopovidon, uhličitán vápenatý, sacharosa, červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E 171).

Bílé tablety:

Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mastek, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy.

Obal: sodná sůl karmelosy, povidon K 30, makrogol 6000, kopovidon, uhličitan vápenatý, sacharosa, oxid titaničitý (E 171).

Okrové tablety:

Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mastek, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy.

Obal: sodná sůl karmelosy, povidon K 30, makrogol 6000, kopovidon, uhličitan vápenatý, sacharosa, žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC blistr, kartónové pouzdro, krabička.

Každý blistr obsahuje 21 tablet (6 růžových tablet, 5 bílých tablet a 10 okrových tablet).

Velikost balení:

1 x 21 obalených tablet

3 x 21 obalených tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21,

1103 Budapešť,

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/613/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 12. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 7. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2017