

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Triquilar

obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každý blister (21 obalených tabliet) obsahuje v nasledovnom poradí
6 hnedých obalených tabliet, každá obsahuje 0,03 mg etinylestradiolu a 0,05 mg levonorgestrelu
5 bielych obalených tabliet, každá obsahuje 0,04 mg etinylestradiolu a 0,075 mg levonorgestrelu
10 okrových obalených tabliet, každá obsahuje 0,03 mg etinylestradiolu a 0,125 mg levonorgestrelu

Pomocné látky so známym účinkom

Každá obalená tableta obsahuje od 32,795 mg do 32,870 mg laktózy (ako monohydrát), pozri časť 4.4

Každá obalená tableta obsahuje od 19,223 mg do 19,660 mg sacharózy, pozri časť 4.4

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Hnedá, biela alebo okrová tableta je okrúhla s vypuklými plochami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Triquilar sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní Triquilaru porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať Triquilar

Pri správnom užívaní kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC – Combined Oral Contraceptive) je miera zlyhania asi 1% ročne. Ak sa antikoncepcia zabudne užiť alebo sa užije nesprávne, miera zlyhania sa môže zvýšiť.

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnaký čas, v poradí naznačenom na blistri. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva 1 tableta

denne. Užívanie z ďalšieho balenia sa začína po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet. Počas tejto doby zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia, ktoré sa zvyčajne objaví na 2. až 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

Ako začať užívanie Triquilaru

- *Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužila (v predchádzajúcom mesiaci)*
Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania). Z začať možno i na 2. - 5. deň, ale počas prvých siedmich dní prvého cyklu sa odporúča navyše použiť bariérovú metódu antikoncepcie.
- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia, vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast')*
Používateľka má prednostne začať užívať Triquilar deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety, obsahujúcej liečivo) predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania placebo tabliet predchádzajúcej COC. Ak sa predtým používal antikoncepcný vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast', používateľka má začať užívať Triquilar najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.
- *Prechod z metódy používajúcej iba gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho len gestagén (IUS)*
Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Triquilaru kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcií v deň, kedy sa má aplikovať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadoch ju treba poučiť, aby počas prvých 7 dní užívania Triquilaru použila navyše bariérovú metódu.
- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*
Používateľka môže začať užívať tablety okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepcné opatrenia.
- *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*
Používateľke treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, musí byť poučená, aby počas prvých 7 dní použila navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie vylúčiť gravidita alebo používateľka musí vyčkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa používateľka oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety o **menej ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana nie je narušená. Používateľka má užiť tabletu hneď ako si spomenie, a ďalšie tablety musí užiť vo zvyčajnom čase.

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

- 1) Užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní
- 2) Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá sa vyžaduje nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

V súlade s tým, sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

- 1. týždeň
Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom sa pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu ako je napr. prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, musí sa zväžiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie tablety blíži k pravidelnému intervalu bez užívania, tým vyššie je riziko gravidity.
- 2. týždeň
Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom sa pokračuje v užívaní tabliet v zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety pravidelne počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako jednu tabletu, musí sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas siedmich dní.
- 3. týždeň
Vzhľadom na nastávajúci interval bez užívania tabliet je bezprostredné riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Aj tak však možno upravením schémy užívania predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Ak sa pacientka bude riadiť niektorým z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety užívala všetky tablety správne. Ak tomu tak nie je, musí používateľka zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepčné opatrenia počas nasledujúcich sedem dní.
 1. Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie tabliet z nasledujúceho blistra potom musí začať okamžite po využití predchádzajúceho, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruálne krvácanie.
 2. Používateľke možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasne používaného blistra. Potom sa musí dodržať interval najviac siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy sa tablety vynechali a následne pokračuje v užívaní tabliet z ďalšieho blistra.

Ak používateľka zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, musí sa zväžiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa prijať ďalšie antikoncepčné opatrenia

Ak počas 3 až 4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa postupovať podľa pokynov, uvedených v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyše tabletu (tablety) z ďalšieho blistra.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

Ak si používateľka praje oddialiť menštruáciu, musí pokračovať v užívaní posledných 10 tabliet z ďalšieho blistra Triquilaru bez prestávky. Tak možno pokračovať najviac 10 dní do konca druhého blistra. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruálne krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom sedemdňovom intervale bez užívania tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie Triquilaru.

Ak si používateľka praje presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruačné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

Dodatočné informácie o osobitných populáciách

- *Pediatrická populácia*
Triquilar je indikovaný až po menarché.
- *Staršie ženy*
Neaplikovateľné. Triquilar nie je indikovaný po menopauze.
- *Ženy s poruchou funkcie pečene*
U žien so závažným ochorením pečene je Triquilar kontraindikovaný. Pozri tiež časť 4.3, „Kontraindikácie“.
- *Ženy s poruchou funkcie obličiek*
Triquilar nebol skúmaný osobitne u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu zmeny užívania Triquilaru v tejto populácii.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach: Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu používania kombinovanej perorálnej antikoncepcie, používanie sa musí okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
 - Známa vrodenná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupus antikoagulans).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:

- diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
- závažná hypertenzia,
- závažná dyslipoproteinémia.
- závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na referenčné hodnoty.
- existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze.
- diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka).
- vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou
- gravidita alebo podozrenie na ňu
- precitlivosť na liečivá alebo na niektorú z pomocných látok vo filmom obalených tabletkách uvedených v časti 6.1.

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

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania Triquilaru sa má s danou ženou prekonzultovať. Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť používanie Triquilaru.

Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní jeho nepoužívaním. **Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom výskytu VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri používaní Triquilaru, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

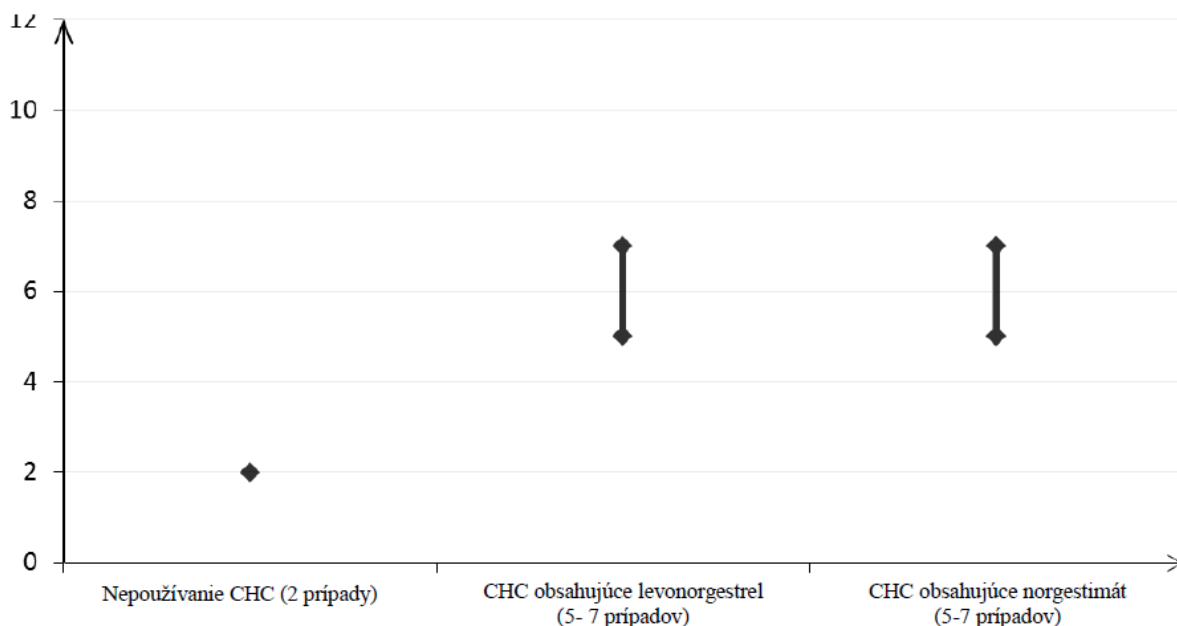
Tento počet výskytov VTE za rok je nižší než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

**Počet
prípado
VTE**

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

¹ 1 Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Neexistuje žiadny konsenzus ohľadom toho, či výskyt týchto prípadov súvisí s používaním CHC.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Triquilar je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venózne trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť najmä ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa používanie Triquilaru nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane	

cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom novej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory vzniku ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Triquilar je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombozy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade

sa má zväžiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

- Nádory

Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre vznik rakoviny krčka maternice je pretrvávajúca infekcia ľudským papilomavírusom (HPV). Niektoré epidemiologické štúdie poukázali na to, že k tomuto

zvýšenému riziku môže ďalej prispieť dlhodobé užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie, naďalej však pretrvávajú rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa tieto nálezy dajú pripísať napríklad cervikálnemu skríningu a sexuálnemu správaniu, vrátane používania bariérovej antikoncepcie.

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko ($RR=1,24$) diagnostikovania rakoviny prsníka počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v období 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali kombinované COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

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

Malignity môžu ohroziť život alebo mať dokonca fatálne následky.

- Ostatné stavy

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

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo mierne zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Iba v týchto zriedkavých prípadoch je opodstatnené okamžité vysadenie COC. Ak existujúca hypertenzia, konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak lekár uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normotenzných hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

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

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

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečeneových funkcií až do času, kým sa markery pečeneových funkcií nevrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo s cholestázou spojeného pruritu, ktoré sa predtým objavili v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz potreby meniť liečebný režim u diabetičiek, užívajúcich nízko-dávkové COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Diabetičky musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

S užívaním COC môže mať súvislosť Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

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

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

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Zvýšenie hladiny ALT

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

Lekárske vyšetrenia/ konzultácie

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Triquilaru sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Triquilaru v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC sa môže znížiť napr. ak sa vynechá užitie tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí počas užívania aktívnych tabliet (pozri časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

- Účinky ďalších liekov na užívanie Triquilaru

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

Manažment

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

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa musí začať bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečenné enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

- *Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:*
Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené k liečbe HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- *Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie*
Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný. Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa so Súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo

nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

- *Látky, ktoré znižujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (inhibítory enzýmov):* Silné a stredne silné inhibítory CYP3A4 ako azolové antimykotiká (napr.: itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (napr.: klaritromycín, erytromycín), diltiazém a grapefruitový džús môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu estrogénu, gestagénu alebo oboch.

Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávke 60 až 120 mg/deň a kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4-až 1,6-násobne.

- Účinky Triquilaru na užívanie iných liekov

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môžu ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

In vitro, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj na mechanizme založený inhibítor CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2. V klinických skúšaníach, užívanie hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol vôbec nezvyšovalo plazmatické koncentrácie substrátov CYP3A4, alebo iba slabo (napr. midazolam), pokiaľ plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 boli zvýšené slabo (napr. teofylín) alebo stredne silne (napr. melatonín a tizanidín).

- Farmakodynamické interakcie

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

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

- Laboratórne vyšetrenia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Triquilar nie je indikovaný v gravidite.

Ak v priebehu užívania Triquilaru dôjde ku gravidite, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC, neúmyselne užívaných počas gravidity.

Pri opätovnom začatí používania Triquilaru treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2 a 4.4.)

Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, pretože môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými pri užívaní Triquilaru sú nauzea, bolesť brucha, zvýšenie hmotnosti, bolesť hlavy, depresívne nálady, zmeny nálady, bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov. Vyskytujú sa u >1 % užívateľiek.

Závažné nežiaduce reakcie sú arteriálna a venózna trombembólia.

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené u používateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie, ale u ktorých sa súvislosť s užívaním nepotvrdila ani nevyvrátila:

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy		zadržiavanie tekutín	
Psychické poruchy	depresívne nálady, zmeny nálady	oslabenie libida	zosilnenie libida
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	migréna	
Poruchy oka			neznášanlivosť očných šošoviek
Poruchy ciev			venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, bolesť brucha	vracanie, hnačka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, žihľavka	<i>erythema nodosum, erythema multiforme</i>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť prsníkov, napätie prsníkov	zväčšenie prsníkov	vaginálny výtok, sekrécia z prsníkov
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie hmotnosti		zníženie hmotnosti

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody,

prechodných ischemických záchvatov, venózne trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nežiaduce účinky s veľmi nízkou frekvenciou alebo s oneskoreným nástupom príznakov, ktoré sa považujú za súvisiace so skupinou kombinovanej perorálnej antikoncepcie sú uvedené nižšie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4):

Nádory

- Frekvencia diagnózy rakoviny prsníka sa veľmi mierne zvyšuje u používateľiek COC. Keďže výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s COC nie je známa.
- Pečeňové nádory (benígne a malígne).

Iné stavy

- ženy s hypertriglyceridémiou (zvýšené riziko výskytu pankreatitídy pri užívaní COC).
- hypertenzia.
- výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ktorých súvislosť s COC nie je presvedčivá: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.
- exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky vrodeného a získaného angioedému
- poruchy funkcie pečene.
- zmeny v tolerancii glukózy alebo vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu.
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída.
- chloazma.

Interakcie

Interakcie COC s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: nežiaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne hlásenia o závažných nežiaducich účinkoch predávkovania. Príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť v prípade predávkovania sú nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť aj u dievčat pred menarché, ktoré tento liek užijú omylom. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému. Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá

ATC kód: G03AB03 Etinylestradiol a levonorgestrel

Antikoncepcný účinok COC je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejšie z nich sú inhibícia ovulácie a zmena v cervikálnej sekrécii.

Okrem ochrany proti gravidite poskytuje kombinovaná perorálna antikoncepcia ďalšie výhody, ktoré popri negatívnych vlastnostiach (pozri časti 4.4 a 4.8) môžu byť užitočné pri rozhodovaní, či zvoliť túto metódu antikoncepcie. Cyklus je pravidelnejší, menštruácia je často menej bolestivá a krvácanie slabšie. Vďaka tomu sa môže zmierniť deficit železa. Okrem toho je dokázané zníženie rizika výskytu karcinómu endometria a karcinómu ovárií.

Ďalej sa ukázalo, že vyššie dávkovaná kombinovaná perorálna antikoncepcia (0,05 mg etinylestradiolu) redukuje výskyt ovariálnych cýst, zápalových ochorení panvy, benígnych ochorení prsníka a ektopickej gravidity. Zostáva ešte potvrdiť, či toto platí aj pre nízкодávkovú kombinovanú perorálnu antikoncepciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

• Levonorgestrel

Absorpcia

Perorálne podaný levonorgestrel sa rýchlo a úplne absorbuje. Vrchol sérovej koncentrácie levonorgestrelu – 2,3 ng/ml – sa dosiahne asi za 1 hodinu po začiatku liečby Triquilarom. Po jednorazovom podaní 0,125 mg levonorgestrelu spoločne s 0,03 mg etinylestradiolu (čo predstavuje kombináciu s najvyšším obsahom levonorgestrelu v trojfázovom lieku) sa maximálna hladina v sére (asi 4,3 ng/ml) dosiahne za 1,0 hodinu. Levonorgestrel je po perorálnom podaní takmer úplne biologicky dostupný.

Distribúcia

Levonorgestrel sa viaže na sérový albumín a na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG). Iba 1,4 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva sú prítomné vo forme voľného steroidu, 55 % sa špecificky viaže na SHBG a asi 44 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie hladiny SHBG indukované etinylestradiolom ovplyvňuje väzbový pomer levonorgestrelu ku sérovým proteínom zvýšením frakcie naviazanej na SHBG a poklesom frakcie viazanej na albumín. Zdanlivý distribučný objem levonorgestrelu je po jednorazovom perorálnom podaní najvyššej dávky v Triquilare asi 128 l.

Biotransformácia

Levonorgestrel sa značne metabolizuje. Najvýznamnejšie metabolity v plazme sú nekonjugované a konjugované formy 3a, 5b-tetrahydrolevonorgestrelu. Na základe *in vitro* a *in vivo* štúdií, je CYP3A4 hlavný enzým zahrnutý v metabolizme levonorgestrelu. Klírens zo séra je asi 1,3 – 1,6 ml/min/kg.

Eliminácia

Sérové hladiny levonorgestrelu klesajú v dvoch fázach. Konečná vylučovacia fáza je charakterizovaná polčasom asi 22 hodín. Levonorgestrel sa nevylučuje v nezmenenej forme. Jeho metabolity sa vylučujú močom a žľou v pomere asi 1:1. Polčas vylučovania metabolitov je približne 1 deň.

Rovnovážny stav

Farmakokinetika levonorgestrelu je ovplyvnená hladinou SHBG, ktorá je v priebehu 21 dňovej liečby Triquilarom zvýšená asi dvojnásobne. Pri každodennom užívaní stúpnu sérové hladiny liečiva asi štyrikrát, pričom rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu. Pri dosiahnutí rovnovážneho stavu sa distribučný objem redukuje na 52 l a klírens na 0,5 ml/min/kg.

• Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol sérovej koncentrácie - asi 116 pg/ml - sa dosiahne za 1,3 hodiny. V priebehu absorpcie a prvého priechodu pečeňou sa etinylestradiol v značnej miere metabolizuje, v dôsledku čoho je priemerná perorálna biologická dostupnosť asi 45 %, so širokou interindividuálnou variabilitou 20 – 65 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa vysoko, ale nešpecificky viaže na sérový albumín (približne 98 %) a indukuje zvýšenie sérovej koncentrácie SHBG. Zdanlivý distribučný objem je asi 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, ale vzniká široké spektrum hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné vo voľnej forme, ako aj vo forme glukuronátov a sulfátov. Rýchlosť metabolického klírensu je asi 2,3 - 7 ml/min/kg.

Eliminácia

Sérová hladina etinylestradiolu klesá v dvoch dipozičných fázach, charakterizovaných polčasmi približne 1 hodina a 10 – 20 hodín. Nezmenená látka sa nevyučuje, metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

Rovnovážny stav

V závislosti na kolísavom polčase konečnej dispozičnej fázy zo séra a podľa denného príjmu sa rovnovážne sérové hladiny etinylestradiolu dosiahnu po asi 1 týždni. Na konci liečby sa maximálna koncentrácia etinylestradiolu asi 132 pg/ml dosiahne po asi 1,3 hodine.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Treba však mať na pamäti, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast niektorých hormón-dependentných tkanív a nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
kukuričný škrob
povidón 25
mastenec

Obal tablety
mastenec
uhličitan vápenatý
sacharóza
povidón 90
makrogol 6000
glycerol 85 %,
oxid titaničitý
žltý oxid železitý
červený oxid železitý

glykolmontanát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/hliník

Veľkosť balenia:

1x21 obalených tabliet

3x21 obalených tabliet

6x21 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
513 73 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0280/92-CS

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. apríla 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. októbra 2003

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

03/2020