

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Triquilar obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

21 obložena tableta (6 smeđih, 5 bijelih i 10 tamnožutih) sadrži hormone prema sljedećem rasporedu:

1 smeđa obložena tableta sadrži: 0,030 mg etinilestradiola i 0,05 mg levonorgestrela;

1 bijela obložena tableta sadrži: 0,040 mg etinilestradiola i 0,075 mg levonorgestrela;

1 tamnožuta obložena tableta sadrži: 0,030 mg etinilestradiola i 0,125 mg levonorgestrela.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka obložena tableta sadrži 33 mg laktoze i 20 mg saharoze (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta

Tableta je smeđa, bijela ili tamnožuta, okrugla, bikonveksna.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Triquilar treba uzeti u obzir čimbenike rizika koji su prisutni u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Triquilar u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Kako uzimati Triquilar*

Kada se ispravno uzimaju kombinirani oralni kontraceptivi imaju postotak neučinkovitosti od oko 1% na godinu dana. Postotak neučinkovitosti može se povećati kada se propusti uzeti tabletu ili se one nepravilno uzimaju.

Tablete se moraju uzimati svaki dan prema redosljedju navedenom na pakiranju i otprilike u isto vrijeme. Dnevno se uzima po jedna tableta tijekom 21 uzastopnog dana. Svako sljedeće pakiranje počinje se uzimati nakon sedmodnevne stanke, tijekom koje obično dolazi do prijelomnog krvarenja. Ono obično počinje dva ili tri dana nakon uzimanja posljednje tablete i ne mora završiti prije početka uzimanja sljedećega pakiranja.

### *Kako početi uzimati Triquilar*

- *Ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi (u prošlom mjesecu)*

S uzimanjem tableta treba početi prvoga dana ženina prirodnog ciklusa (tj. prvoga dana menstrualnog krvarenja). Početak uzimanja između drugog i petog dana dopušten je, ali tijekom prvoga ciklusa uporabe preporučljiva je primjena dodatne mehaničke metode zaštite tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta.

- *Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv (KOK), vaginalni prsten ili transdermalni flaster)*

Poželjno je da žena počne uzimati Triquilar dan nakon uzimanja posljednje aktivne tablete (koja sadrži hormone) prethodno uzimanih kombiniranih oralnih kontraceptiva, ali najkasnije dan nakon uobičajene stanke ili placebo tableta (koje ne sadrže hormone) prijašnjega kombiniranog oralnoga kontraceptiva. U slučaju korištenja vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera poželjno je da žena počne uzimati Triquilar na dan uklanjanja posljednjeg prstena ili flastera iz pakiranja za jedan ciklus, ali najkasnije na dan sljedeće aplikacije.

- *Prelazak s metoda koje sadrže samo progestagene (minipilula, injekcija, implantat) ili s intrauterinoga sustava (IUS) koji otpušta progestagene*

Žena može prijeći bilo koji dan s minipilule (s implantata ili IUS-a na dan njegova uklanjanja, s injekcije u doba sljedeće injekcije), ali treba se u svim navedenim slučajevima posavjetovati o primjeni dodatne metode mehaničke zaštite tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta.

- *Nakon pobačaja u prvom tromjesečju*

Žena može s uporabom početi odmah. Ako to učini, ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- *Nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju*

Za žene koje doje vidjeti dio 4.6. *Trudnoća i dojenje.*

Ženama treba savjetovati da s uzimanjem tableta započnu od 21. do 28. dana nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako započne kasnije, ženi treba savjetovati da primijeni dodatnu mehaničku zaštitu tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta. Ipak, ako je već došlo do spolnog odnosa, valja isključiti trudnoću prije stvarnoga početka uzimanja kombiniranog oralnog kontraceptiva ili žena treba pričekati prvu mjesečnicu.

### *Postupanje u slučaju propuštenih tableta*

Ako korisnica kasni s uzimanjem tablete **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti propuštenu tabletu čim se sjeti, a sljedeću u uobičajeno vrijeme.

Ako korisnica kasni s uzimanjem tablete **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Postupci u slučaju propuštenih tableta mogu pratiti dva osnovna pravila:

1. Uzimanje tableta nikada ne smije biti prekinuto dulje od sedam dana.
2. Sedam dana neprekinuta uzimanja tableta potrebno je da se održi prikladna supresija osovine hipotalamus – hipofiza – jajnici.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi mogu se dati sljedeći savjeti:

- Prvi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatnu, mehaničku zaštitu, npr. kondom, valja primjenjivati sljedećih sedam dana. Ako je do spolnog odnosa došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Što je više propuštenih tableta u danima bližim razdoblju kad se tablete ne uzimaju, veći je i rizik od trudnoće.

- Drugi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala tablete u sedam dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, nema potrebe za dodatnim metodama kontracepcije. Ipak, ako to nije slučaj ili je žena propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sedam dana.

- Treći tjedan

Rizik smanjene pouzdanosti neizbježan je zbog predstojećeg razdoblja neuzimanja tableta. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Uz pristanak na bilo koju od sljedeće dvije opcije nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz pretpostavku da su tablete uzimane pravilno u sedam dana koji su prethodili propuštenoj tableti. Ako to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu od dvije opcije te da u sljedećih sedam dana primijeni i dodatne metode kontracepcije.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno nema stanke između pakiranja. Malo je vjerojatno da će u korisnice nastupiti prijelomno krvarenje dok se ne potroši drugo pakiranje, ali može se pojaviti točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja tableta.
2. Ženi također može biti savjetovano da prekine uzimanje tableta iz pakiranja koje upravo koristi. Tada treba slijediti razdoblje do sedam dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je propustila uzeti tablete te nakon toga valja nastaviti s novim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti tabletu i nakon toga nema prijelomnog krvarenja u prvom redovnom razdoblju neuzimanja tableta, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

#### *Savjet u slučaju poremećaja probavnog sustava*

U slučaju teških poremećaja probavnog sustava apsorpcija možda nije potpuna te valja primijeniti dodatne metode kontracepcije.

Ako dođe do povraćanja tri do četiri sata nakon uzimanja tablete, može se primijeniti savjet dan u dijelu *Postupanje u slučaju propuštenih tableta*. Ako žena ne želi mijenjati redoviti raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu(e) tabletu(e) iz drugoga pakiranja.

#### *Kako promijeniti raspored mjesečnica ili odgoditi mjesečnicu*

Da bi odgodila mjesečnicu, žena treba nastaviti s uzimanjem posljednjih 10 tableta iz drugog pakiranja lijeka Triquilar bez stanke. Produljenje se može nastaviti maksimalno 10 dana, sve do završetka drugoga pakiranja. Tijekom produljenja žena može imati točkasta ili probojna krvarenja. Redovito uzimanje lijeka Triquilar tada se nastavlja nakon uobičajene sedmodnevne stanke.

Da bi promijenila raspored mjesečnice iz sadašnjeg u drugi dan u tjednu, ženi se može savjetovati da skрати nadolazeće razdoblje neuzimanja tableta za koliko dana želi. Što je kraća stanka, veći je rizik da neće imati prijelomno krvarenje te da će imati probojno ili točkasto krvarenje tijekom uzimanja tableta iz drugoga pakiranja (kao i u slučaju odgađanja mjesečnice).

### ***Dodatni podaci o posebnim populacijama***

#### *Djeca i adolescenti*

Triquilar je indiciran samo nakon menarhe.

#### *Starija populacija*

Nije primjenjivo. Triquilar nije indiciran nakon menopauze.

#### *Korisnice s oštećenjem funkcije jetre*

Triquilar je kontraindiciran u žena s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3.).

#### *Korisnice s oštećenjem funkcije bubrega*

Nisu provedena posebna ispitivanja s lijekom Triquilar u korisnica s oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu promjene načina korištenja u ovoj populaciji korisnica.

#### Način primjene

Kroz usta. Tabletu je potrebno progutati cijelu, s nešto tekućine.

### **4.3. Kontraindikacije**

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Ako se bilo koje od stanja javi prvi put tijekom primjene KHK-a, lijek treba odmah prestati uzimati.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE]).
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je APC-rezistencija, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
  - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4.)
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.)
  
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
  - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
  - Migrena s fokalnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
  - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
    - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
    - teška hipertenzija
    - teška dislipoproteinemija

- postojeći pankreatitis ili pankreatitis u anamnezi ako je povezan s teškom hipertrigliceridemijom;
- teška bolest jetre ili njezino postojanje u anamnezi tako dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija ne vrate u normalu;
- postojeći tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi;
- dijagnosticirani maligni procesi ovisni o spolnim steroidima ili sumnja da oni postoje (npr. genitalnih organa ili dojki);
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje;
- trudnoća ili sumnja na trudnoću;
- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Triquilar je kontraindiciran za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5.).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### *Upozorenja*

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Triquilar.

U slučaju pogoršanja ili pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Triquilar.

##### **Rizik od venske tromboembolije (VTE)**

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Odluku da se primijeni lijek Triquilar treba donijeti tek nakon razgovora sa ženom kako bi se utvrdilo da razumije rizik od VTE uz Triquilar i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se kombinirani hormonski kontraceptivi ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju kombiniranu hormonsku kontracepciju i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim osnovnim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procjenjuje se da će od 10 000 žena koje primjenjuju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel, oko njih 6<sup>1</sup> razviti VTE u godinu dana.

Sadašnji dokazi pokazuju da je rizik od VTE uz primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže norgestimat sličan riziku uz primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel.

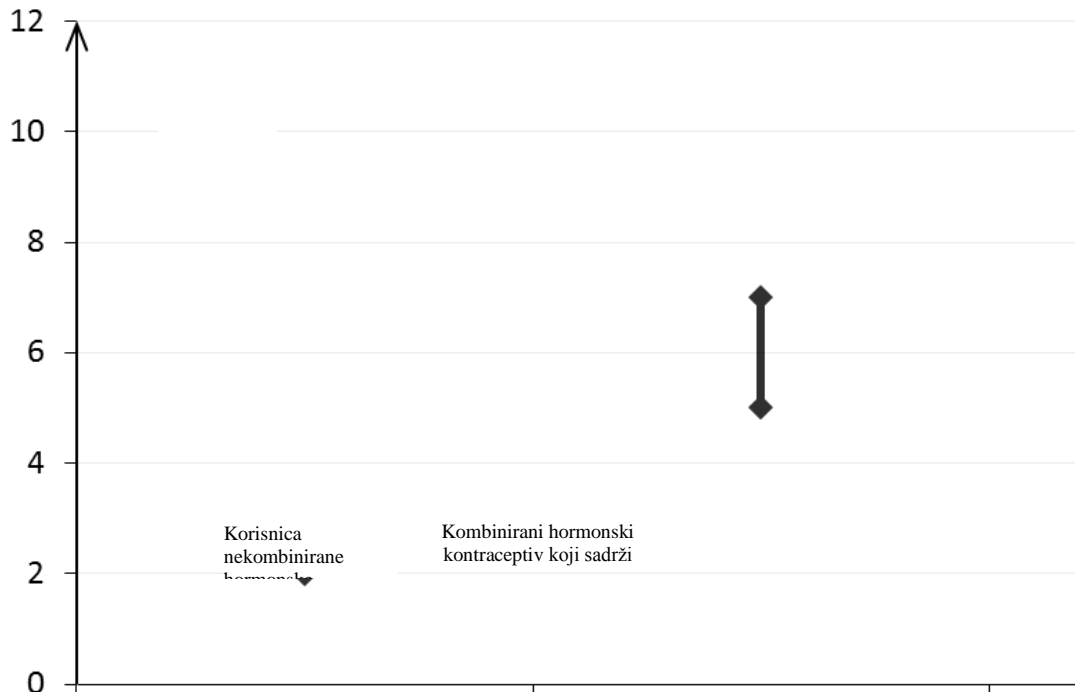
Broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.

<sup>1</sup> Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

### Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana

Broj VTE događaja



U korisnica kombinirane hormonske kontracepcije krajnje je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenteričnim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

### Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica kombinirane hormonske kontracepcije može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Lijek Triquilar je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3.). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirana hormonska kontracepcija (vidjeti dio 4.3.).

**Tablica: Čimbenici rizika za VTE**

Čimbenik rizika	Primjedba
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija (uključujući	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu

putovanje avionom u trajanju >4 sata), veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje četiri tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu dva tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.  Ako primjena lijeka Triquilar nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antithrombotsko liječenje.
Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom u trajanju od >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kakve kombinirane hormonske kontracepcije
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6.).

### **Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- oticanje jedne noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

Neki od ovih simptoma (npr. “nedostatak zraka”, “kašalj”) nisu specifični i mogu se zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadni bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.



Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

### **Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)**

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu kombinirane hormonske kontracepcije s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### **Čimbenici rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica kombinirane hormonske kontracepcije povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Triquilar je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3.). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirana hormonska kontracepcija (vidjeti dio 4.3.).

**Tablica: Čimbenici rizika za ATE**

<b>Čimbenik rizika</b>	<b>Primjedba</b>
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kakve kombinirane hormonske kontracepcije
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene kombinirane hormonske kontracepcije (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

### **Simptomi ATE**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;



- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, osjećaj težine, stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili iza prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, tjeskoba ili nedostatak zraka;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

- Tumori

Najvažniji čimbenik rizika za nastanak karcinoma grlića maternice je perzistentna HPV infekcija (humani papilloma virus). Neka epidemiološka ispitivanja ukazala su na to da dugotrajna primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva može doprinijeti povećanju rizika za nastanak karcinoma grlića maternice, ali i dalje postoje nesuglasice o tome u kojoj se mjeri ta spoznaja može pripisati korelacijskim čimbenicima, npr. skriningu za karcinom grlića maternice te spolnom ponašanju, uključujući primjenu mehaničke kontracepcije.

Meta-analiza 54 epidemiološke studije pokazala je da postoji blago povećan relativni rizik (RR=1,24) dijagnosticiranja karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv. Povećani rizik postupno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mladih od 40 godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Ta istraživanja ne pružaju dokaz o uzročnoj povezanosti. Zapaženi obrazac povećanog rizika može biti povezan s ranijim dijagnosticiranjem karcinoma dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva i/ili biološkim posljedicama kombiniranih oralnih kontraceptiva. Čini se da je karcinom dojke koji se dijagnosticira u prijašnjih ili trenutnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva u klinički manje uznapredovanoj fazi nego karcinomi dijagnosticirani u žena koje ih nikad nisu uzimale.

U rijetkim slučajevima zabilježeni su benigni, a u još rjeđim slučajevima maligni tumori jetre koji u pojedinačnim slučajevima izazivaju i po život opasna krvarenja u trbušnu šupljinu. U slučaju snažne boli u gornjem dijelu abdomena, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv tijekom diferencijalnog dijagnosticiranja u obzir treba uzeti i mogućnost pojave tumora jetre.

Zloćudni tumori mogu biti opasni po život i imati smrtni ishod.

- Ostala stanja

Žene s hipertrigliceridemijom ili one koje imaju obiteljsku anamnezu hipertrigliceridemije mogu imati povećan rizik od nastanka pankreatitisa tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako je malo povišenje krvnoga tlaka zabilježeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive, klinički značajna povišenja su rijetka. Ipak, ako se tijekom primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva razvije klinički značajna hipertenzija, tada je pametno da žena prekine uzimati kombinirani oralni kontraceptiv te započne liječenje hipertenzije. Kada se smatra prikladnim, može se nastaviti s

primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnoga tlaka normaliziraju antihipertenzivskom terapijom.

Pri primjeni kombiniranih oralnih kontraceptiva ili tijekom trudnoće zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, iako je dokaz o povezanosti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva neuvjerljiv: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, stvaranje žučnoga kamenca, porfirija, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se markeri jetrenih funkcija ne vrate u normalu. Ponovna pojava kolestatske žutice koja je prvi put zabilježena tijekom trudnoće ili prijašnje primjene spolnih steroida može zahtijevati prekid uporabe kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju na glukozu, nema dokaza za potrebu utjecanja na režim terapije u žena koje boluju od šećerne bolesti, a koriste se nisko doziranim kombiniranim oralnim kontraceptivima (koji sadrže <0,05 mg etinilestradiola). Ipak, žene koje boluju od šećerne bolesti valja pomno nadzirati dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis dovode se u vezu s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8.). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Kloazma se može javiti povremeno, posebice u žena koje imaju anamnezu kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjeđavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Svaka filmom obložena tableta ovog lijeka sadrži 20 mg saharoze i 33 mg laktoze.

Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ili galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze, galaktozemijom ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

### **Medicinski pregled / savjetovanje**

Prije početka ili ponovnog uvođenja lijeka Triquilar, potrebno je uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3.) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4.). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Triquilar u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.



## Smanjena učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih oralnih kontraceptiva može biti smanjena, npr. u slučaju propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2. *Postupanje u slučaju propuštenih tableta*), poremećaja probavnog sustava (vidjeti dio 4.4. *Savjet u slučaju poremećaja probavnog sustava*) ili konkomitantnih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

## Smanjena kontrola ciklusa

U slučaju primjene bilo kojih kombiniranih oralnih kontraceptiva može se pojaviti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), posebice tijekom prvih mjeseci uporabe. Zbog toga procjena bilo kakva nepravilna krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od otprilike tri ciklusa.

Ako se nepravilnosti u krvarenju nastave ili pojave nakon prethodno urednih ciklusa, valja razmotriti nehormonske uzroke te je indicirano provesti prikladne mjere dijagnosticanja da se isključe malignosti ili trudnoća. One mogu uključivati kiretažu.

U nekih se žena krvarenje neće pojaviti tijekom razdoblja neuzimanja tableta. Ako je kombinirani oralni kontraceptiv uziman sukladno uputama opisanim u dijelu 4.2., malo je vjerojatno da je žena trudna. Ipak, ako kombinirani oralni kontraceptivi nisu uzimani sukladno uputama prije prvoga izostalog prijelomnog krvarenja ili ako se nisu pojavila dva prijelomna krvarenja, valja isključiti trudnoću prije nastavka uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

## 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Moraju se provjeriti informacije za propisivača za lijekove koji će se uzimati istodobno, kako bi se identificirale moguće interakcije.

- Učinci drugih lijekova na Triquilar

Interakcije se mogu pojaviti između lijekova koji induciraju mikrosomalne enzime, što može rezultirati povećanim klirensom spolnih hormona i dovesti do probojnoga krvarenja i/ili kontracepcijskog neuspjeha.

Indukcija enzima može se primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može trajati otprilike 4 tjedna.

### *Postupanje kod kratkotrajnog liječenja*

Žene koje se liječe bilo kojim od tih lijekova trebaju privremeno primjenjivati kontracepcijsku metodu barijere dodatno uz kombinirane oralne kontraceptive ili izabrati drugu metodu kontracepcije. Metoda barijere se treba primjenjivati za vrijeme uzimanja konkomitantnog lijeka te 28 dana nakon prestanka njegovog uzimanja. Ako razdoblje u kojem se primjenjuje metoda barijere potraje duže od vremena u kojem se uzimaju kombinirani oralni kontraceptivi, sljedeće pakiranje kombiniranih oralnih kontraceptiva treba započeti bez uobičajenog razdoblja u kojem se tablete ne uzimaju.

### *Postupanje kod dugotrajnog liječenja*

U žena koje se dugotrajno liječe djelatnim tvarima koje induciraju enzime, preporučuje se druga pouzdana, nehormonska metoda kontracepcije.

Sljedeće interakcije zabilježene su u literaturi:

*Tvari koje povećavaju klirens KOK-a (smanjena učinkovitost KOK-a indukcijom enzima), npr:*

Fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, bosentan, ritonavir te moguće i okskarbazepin, topiramet, felbamat, grizeofulvin i proizvodi koji sadrže gospinu travu.

*Tvari s varijabilnim učincima na klirens KOK-a:*

Kada se primjenjuju zajedno s KOK, mnogi HIV/HCV inhibitori proteaze i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina. U nekim slučajevima ove interakcije mogu biti klinički značajne.

U tom slučaju trebaju se konzultirati informacije o propisivanju konkomitantnih HIV/HCV lijekova kako bi se identificirale moguće interakcije i bilo kakve povezane preporuke. U slučaju bilo kakve sumnje, žene koje se liječe inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze trebaju primjenjivati dodatnu kontracepcijsku metodu barijere.

*Tvari koje smanjuju klirens KOK-a (inhibitori enzima):*

Jaki i srednje jaki inhibitori CYP3A4 kao što su azolni antimikotici (npr: itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, ertitromicin), diltiazem i sok od grejpa mogu povećati koncentracije estrogena i/ili progestina u plazmi.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg/dan povisuju koncentraciju etinilestradiola u plazmi za 1,4 do 1,6 puta kada se uzimaju istodobno s kombiniranim hormonskim kontraceptivima koji sadrže 0,035 mg etinilestradiola.

- **Učinci kombiniranih oralnih kontraceptiva na druge lijekove**

Oralni kontraceptivi mogu djelovati na metabolizam određenih drugih lijekova. Sukladno tome, koncentracije u plazmi i tkivima mogu se povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

*In vitro*, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor vezan uz mehanizam enzima CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2. U kliničkim ispitivanjima primjena hormonskih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol nije dovela do povećanja ili je dovela do malog povećanja koncentracije supstrata enzima CYP3A4 u plazmi (npr. midazolam), dok se koncentracije supstrata enzima CYP1A2 u plazmi mogu povisiti malo (npr. teofilin) ili umjereno (npr. melatonin i tizanidin).

- **Farmakodinamičke interakcije**

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Stoga korisnice lijeka Triquilar moraju prijeći na drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnete liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Triquilar možete ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

- **Drugi oblici interakcija**

*Laboratorijski testovi*

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, razine proteina u plazmi (nosači), npr. globulin koji veže kortikosteroide, lipidne/lipoproteinske frakcije,

parametre metabolizma ugljikohidrata te koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar referentnih laboratorijskih raspona.

Pažnja: Kako biste bili upoznati s mogućim interakcijama, valja pročitati informacije o propisivanju konkomitantnih lijekova.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Primjena lijeka Triquilar nije indicirana tijekom trudnoće. Ako dođe do trudnoće tijekom terapije lijekom Triquilar, mora se prekinuti s daljnjim uzimanjem. Ipak, dalja epidemiološka ispitivanja nisu otkrila povećani rizik od prirođenih mana u djece žena koje su uzimale kombinirane oralne kontraceptive prije trudnoće ni teratogeni utjecaj kada su kombinirani oralni kontraceptivi uzeti nenamjerno tijekom rane trudnoće.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Triquilar (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

##### *Dojenje*

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na laktaciju tako da smanje količinu i promijene sastav mlijeka. Zbog toga uporabu kombiniranih oralnih kontraceptiva općenito ne treba preporučivati sve dok žena potpuno ne prestane dojiti. Male količine spolnih steroida i/ili njihovih metabolita mogu biti izlučene u mlijeku.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Triquilar ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Najčešće zabilježene nuspojave u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva su mučnina, bol u abdomenu, povišena tjelesna težina, glavobolja, depresivna raspoloženja, promjene raspoloženja, bol u dojkama, osjetljivost dojki. One se javljaju u  $\geq 1\%$  korisnica.

Ozbiljne nuspojave su arterijska i venska tromboembolija i cerebrovaskularni događaji.

##### *Tablični pregled nuspojava*

Nuspojave koje su zabilježene u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, za koje je povezanost potvrđena su\*:

<b>Organski sustav (MedDRA)</b>	<b>Često</b> ( $\geq 1/100 < 1/10$ )	<b>Manje često</b> ( $\geq 1/1000 < 1/100$ )	<b>Rijetko</b> ( $\geq 1/10000 < 1/10000$ )	<b>Nepoznato</b> (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Poremećaji oka</i>			nepodnošenje kontaktnih leća	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljev		
<i>Poremećaji imunološkog</i>			preosjetljivost	pogoršanje simptoma

<i>sustava</i>				nasljednog ili stečenog angioedema
<i>Pretrage</i>	povećanje tjelesne težine		smanjenje tjelesne težine	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		zadržavanje tekućine		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja	migrena		
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	depresivna raspoloženja, promjene raspoloženja	smanjeni libido	povećani libido	
<i>Poremećaji reproduktivnoga sustava i dojki</i>	bol u dojkama, osjetljivost dojki	hipertrofija dojki	vaginalni iscjedak, iscjedak iz dojki	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip, urtikarija	nodozni eritem, polimorfni eritem	
<i>Krvožilni poremećaji</i>			venska tromboembolija (VTE), arterijska tromboembolija (ATE)	

\* Naveden je najprikladniji termin (verzija 12.0) MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) koji opisuje određenu nuspojavu. Sinonimi ili povezana stanja nisu navedeni, ali također ih valja uzeti u obzir.

#### *Opis odabranih nuspojava*

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Nuspojave s vrlo malom učestalosti ili s odgođenim početkom pojave simptoma koje se smatraju povezanim s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva navedene su ispod (vidjeti također dijelove 4.3. i 4.4.):

#### *Tumori*

- učestalost dijagnoze raka dojke blago je povišena u korisnica oralne kontracepcije. S obzirom na to da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećan broj u odnosu na ukupni rizik od raka dojke je malen. Nije poznato postoji li uzročna veza s korištenjem kombinirane oralne kontracepcije.
- u rijetkim slučajevima zabilježeni su benigni, a u još rjeđim slučajevima maligni tumori jetre.

#### *Druga stanja*

- u žene s hipertrigliceridemijom povišen je rizik za nastanak pankreatitisa kada se primjenjuju oralni kontraceptivi,
- hipertenzija,
- nastanak ili pogoršanje stanja za koja se ne može sa sigurnošću potvrditi da su povezana s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva: kolestatska žutica i/ili pruritus povezan s



- kolestazom; žučni kamenci; porfirija; sistemski lupus eritematozus; hemolitičko uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom,
- poremećaji jetrene funkcije,
  - promjene u toleranciji glukoze ili učinku na perifernu rezistenciju inzulina,
  - Crohnova bolest, ulcerozni kolitis,
  - kloazma.

#### *Interakcije*

Probojno krvarenje i/ili kontracepcijski neuspjeh mogu biti rezultat interakcija KOK s drugim lijekovima (induktorima enzima) (vidjeti dio 4.5.).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

Nema izvještaja o ozbiljnim štetnim posljedicama od predoziranja. Simptomi koji se mogu javiti u tom slučaju jesu: mučnina, povraćanje i krvarenje zbog hormonalnog ustezanja. Krvarenje zbog hormonalnog ustezanja može se javiti i u djevojaka prije menarhe, ako su slučajno uzele lijek. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja, a daljnje liječenje je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: progestageni i estrogene, sekvencijalni pripravci, ATK oznaka: G03AB03

Kontracepcijski učinak kombiniranih oralnih kontraceptiva temelji se na interakciji raznih čimbenika, od kojih su najvažniji inhibitori ovulacije i promjene u cervikalnom izlučivanju.

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KOK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. U pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim osnovnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4.). Procijenjeno je da će od 10 000 žena koje uzimaju KOK niske doze etinilestradiola (<50 µg) koji sadrži levonorgestrel njih približno 6 razviti VTE tijekom godine dana.

Uz to što su zaštita od trudnoće, kombinirani oralni kontraceptivi imaju nekoliko pozitivnih svojstava koja uz negativna (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.) mogu biti korisna u odlučivanju o metodi kontracepcije. Ciklus je redovitiji, mjesečnica je često manje bolna i krvarenje je manje obilno. Poslije se to može očitovati u smanjenju nedostatka željeza. Osim toga, postoje dokazi o smanjenom riziku od nastanka karcinoma endometrija i jajnika. Štoviše, pokazalo se da visoko dozirani kombinirani oralni kontraceptivi (0,05 mg etinilestradiola) reduciraju pojavu cista na jajnicima, upalnih bolesti zdjelice, benignih bolesti dojke te ektopične trudnoće. Ostaje da se potvrdi da li se to također odnosi i na nisko dozirane kombinirane oralne kontraceptive.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

- Levonorgestrel

#### Apsorpcija

Levonorgestrel primijenjen kroz usta brzo se i potpuno apsorbira. Maksimalne koncentracije levonorgestrela u serumu od 2,3 ng/ml dosežu se otprilike 1 sat nakon početka terapije lijekom [Triquilar](#).

Nakon jednokratnog uzimanja 0,125 mg levonorgestrela s 0,03 mg etinilestradiola (što je najviši sadržaj levonorgestrela u trifaznoj kombinaciji), vršne razine koncentracija u serumu od 4,3 ng/ml dosežu se otprilike 1 sat nakon jednokratne primjene. Levonorgestrel je gotovo potpuno bioraspoloživ nakon primjene kroz usta.

#### Distribucija

Levonorgestrel je vezan na serumski albumin te na globulin koji veže spolne hormone (SHBG= *sex hormone binding globulin*). Samo 1,4 % ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, 55 % specifično je vezano na SHBG i otprilike 44 % nespecifično je vezano na albumin. Povišenje u koncentraciji globulina koji veže spolne hormone inducirano etinilestradiolom utječe na odnos levonorgestrela vezanog na proteine u serumu, uzrokujući povišenje frakcije vezane na globulin koji veže spolne hormone te smanjenje frakcije vezane na albumin. Prividni volumen distribucije levonorgestrela iznosi otprilike 128 L nakon jednokratne primjene najviše doze levonorgestrela u lijeku Triquilar.

#### Biotransformacija

Levonorgestrel se opsežno metabolizira. Glavni metaboliti u plazmi su nekonjugirani i konjugirani oblici 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahidrolevonorgestrela. Na temelju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, CYP3A4 je glavni enzim uključen u metabolizam levonorgestrela. Klirens iz seruma je otprilike 1,3 - 1,6 ml/min/kg.

#### Eliminacija

Razine levonorgestrela u serumu smanjuju se u dvije faze. Konačna faza dispozicije karakterizirana je vremenom poluživota od otprilike 22 sata. Levonorgestrel se ne izlučuje u nepromijenjenu obliku. Njegovi se metaboliti izlučuju putem urina i žuči u omjeru jedan naprama jedan. Poluvijek metabolita jest otprilike jedan dan.

#### Stanje dinamičke ravnoteže

Na farmakokinetiku levonorgestrela utječu razine SHBG, koje su povećane otprilike dvaput tijekom 21 dana terapije lijekom Triquilar. Nakon dnevnog uzimanja razine lijeka u serumu povise se otprilike četiri puta dok ne dosegnu stanje dinamičke ravnoteže tijekom druge polovice terapijskog ciklusa. U stanju dinamičke ravnotežne volumen distribucije te stupanj klirensa smanjeni su na 52 L odnosno 0,5 ml/min/kg.

- Etinilestradiol

#### Apsorpcija

Peroralno primijenjen etinilestradiol brzo se i potpuno apsorbira. Vršne koncentracije u serumu od približno 116 pg/ml dosežu se unutar 1,3 sata. Tijekom apsorpcije i prvoga prolaza kroz jetru etinilestradiol se u znatnoj mjeri metabolizira, što rezultira srednjom oralnom bioraspoloživosti od otprilike 45 % sa znatnim međusobnim razlikama od otprilike 20-65 %.

#### Distribucija

Etinilestradiol se u velikoj mjeri, ali nespecifično, veže uz serumski albumin (otprilike 98%) te inducira povišenje koncentracija SHBG u serumu. Ustanovljen je prividni volumen distribucije od otprilike 2,8-8,6 l/kg.

#### Biotransformacija

Etinilestradiol je podložan predsistemske konjugaciji i u sluznici tankoga crijeva i u jetri. Etinilestradiol se ponajprije metabolizira aromatskom hidroksilacijom, ali stvara se širok spektar hidroksiliranih i metiliranih metabolita koji su prisutni kao slobodni metaboliti te kao konjugati s glukuronidima i sulfatima. Zabilježeni stupanj klirensa bio je 2,3-7 ml/min/kg.

#### Eliminacija

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dvije dispozijske faze koje su karakterizirane vremenima poluživota od otprilike jedan sat, odnosno 10-20 sati. Nepromijenjeni se lijek ne izlučuje, a metaboliti etinilestradiola izlučuju se putem urina i žuči u omjeru 4 naprama 6. Poluvijek metabolita jest otprilike 1 dan.

#### Stanje dinamičke ravnoteže

Prema promjenjivom vremenu poluživota krajnje faze dispozijske iz seruma te dnevnom unosu, razine etinilestradiola u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bit će dosegnute nakon otprilike jednog tjedna. Na kraju terapije maksimalna koncentracija etinilestradiola od otprilike 132 pg/ml dostignuta je nakon 1,3 sata.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude na temelju uvriježenih ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenoga potencijala te toksičnosti za reprodukciju. Ipak, valja imati na umu da spolni steroidi mogu poticati rast određenih tkiva i tumora ovisnih o hormonima.

## **6 FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra:*

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
povidon 25 000  
talk  
magnezijev stearat

#### *Ovojnica:*

saharoza  
povidon 700 000  
makrogol 6000  
kalcijev karbonat  
glicerol (85 postotni)  
titanijev dioksid (E 171)  
željezov oksid, žuti (E 172)  
željezov oksid, crveni (E 172)  
vosak montanglikol

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

21 obložena tableta (6 smeđih, 5 bijelih i 10 tamnožutih) u blisteru (PVC/Al).

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10 000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-762679692

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26.ožujka 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. srpnja 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20. siječnja 2023.