

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tri-Regol obalené tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

6 růžových tablet: jedna tableta obsahuje 30 mikrogramů ethinylestradiolu a 50 mikrogramů levonorgestrelu

5 bílých tablet: jedna tableta obsahuje 40 mikrogramů ethinylestradiolu a 75 mikrogramů levonorgestrelu

10 okrových tablet: jedna tableta obsahuje 30 mikrogramů ethinylestradiolu a 125 mikrogramů levonorgestrelu

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje laktosu (31,35 mg) a sacharosu (22,013 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Růžové lesklé bikonvexní kulaté obalené tablety o průměru 6 mm.

Bílé lesklé bikonvexní kulaté obalené tablety o průměru 6 mm.

Okrové lesklé bikonvexní kulaté obalené tablety o průměru 6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Tri-Regol má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Tri-Regol v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

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

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

### Jak začít užívat přípravek Tri-Regol

*Pokud v předchozím měsíci nebyla užívána hormonální kontracepce*

Užívání tablet má začít 1. den přirozeného menstruačního cyklu (tj. první den menstruačního krvácení). Užívání je možné zahájit také 2.-5. den menstruačního cyklu, ale během prvního cyklu se po dobu prvních 7 dní užívání tablet doporučuje používat současně bariérovou kontracepční metodu (jako je např. kondom).

*Přechod z jiné kombinované hormonální kontracepce (kombinovaná perorální kontracepce/COC, vaginální kroužek nebo transdermální náplast)*

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

*Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)*

Žena může být převedena z tablet obsahujících jen progestogen kdykoliv (přechod z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí; z injekce v den, kdy měla být aplikována další injekce). V každém z těchto případů je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou kontracepční metodu.

*Po potratu v prvním trimestru těhotenství*

Žena může zahájit užívání tablet okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

*Po porodu nebo potratu ve druhém trimestru těhotenství*

Kojící ženy – viz bod 4.6.

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolie v poporodním období je třeba ženě doporučit, aby začala užívat tablety až 21.-28. den po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dní užívání tablet. V případě, že již došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání tablet vyloučit těhotenství nebo vyčkat na první menstruační krvácení.

Postup při vynechání tablet

Pokud se žena opozdí v užití jakékoli tablety **o méně než 12 hodin**, žádné další kontracepční opatření není potřeba. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu. Pokud se žena opozdí v užití jakékoli tablety **o více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Postup při vynechání se pak může řídit jedním z následujících základních pravidel:

- Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
- K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

#### **1. týden**

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet každý den v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce, jako je kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

#### **2. týden**

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet každý den v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety

správně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

### **3. týden**

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je riziko snížení spolehlivosti kontracepce. Tomuto riziku lze předejít úpravou užívání tablet. Proto není potřeba používat další kontracepční opatření, pokud bude dodržena jedna ze dvou níže uvedených možností, a to za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila žena všechny tablety správně. Není-li tomu tak, musí žena zvolit první z následujících dvou možností a používat současně nehormonální kontracepční opatření po dobu následujících 7 dnů.

1. Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet každý den v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využívání stávajícího blistru, tzn. mezi blistry není žádný interval bez užívání tablet. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až na konci blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. V tomto případě vznikne interval až 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté má pokračovat v užívání tablet z nového blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v dalším intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

#### *V případě gastrointestinálních obtíží*

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

Dojde-li během 3-4 hodin po užití tablety ke zvracení nebo závažnému průjmu, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodu 4.2. Postup při vynechání tablety.

#### *Jak oddálit nebo posunout nástup krvácení*

Pro oddálení nástupu menstruačního krvácení má žena pokračovat s užíváním tablet z poslední aktivní fáze (okrové tablety) z dalšího blistru přípravku Tri-Regol bez obvyklé přestávky. Během oddalování menstruačního krvácení může docházet ke krvácení z průniku nebo ke špinění. Pokud si žena přeje oddálit menstruační krvácení o více než 10 dní, má užívat balení monofázické COC s obdobnou nebo vyšší dávkou progestinu. Jakmile dosáhne požadovaného oddálení, může po obvyklém 7denním intervalu bez užívání tablet pokračovat v pravidelném užívání přípravku Tri-Regol.

Přeje-li si žena přesunout menstruační krvácení na jiný den v týdnu, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení menstruace). Je třeba zdůraznit, že interval bez užívání tablet se nesmí prodloužit.

#### Zvláštní skupiny pacientek

##### *Pediatrická populace*

Přípravek Tri-Regol je indikován pro použití pouze po menarche.

##### *Starší ženy*

Přípravek Tri-Regol není indikován po menopauze.

##### *Porucha funkce jater*

Přípravek Tri-Regol je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater (viz také bod 4.3).

## Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Tri-Regol u žen s poruchou funkce ledvin nebylo studováno.

## Způsob podání

Perorální podání.

### 4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální kontracepce (CHC) se nesmí užívat u níže uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání COC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - žilní tromboembolismus – současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
  - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
  - velký chirurgický výkon s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
  - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus – současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění – současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinemie
- Postižení zraku cévního původu.
- Pankreatitida nebo její přítomnost v anamnéze spojená s hypertriacylglycerolemií.
- Závažné jaterní onemocnění stávající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Známé nebo suspektní malignity (např. pohlavních orgánů nebo prsů) ovlivněné pohlavními hormony.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Abnormální vaginální krvácení, jehož příčina nebyla objasněna.
- Těhotenství nebo podezření na ně (viz bod 4.6)
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Tri-Regol je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Tri-Regol s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě

doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Tri-Regol ukončit.

### *Cirkulační poruchy*

#### **Riziko žilního tromboembolismu (VTE)**

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. Rozhodnutí používat přípravek Tri-Regol má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Tri-Regol, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle. U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

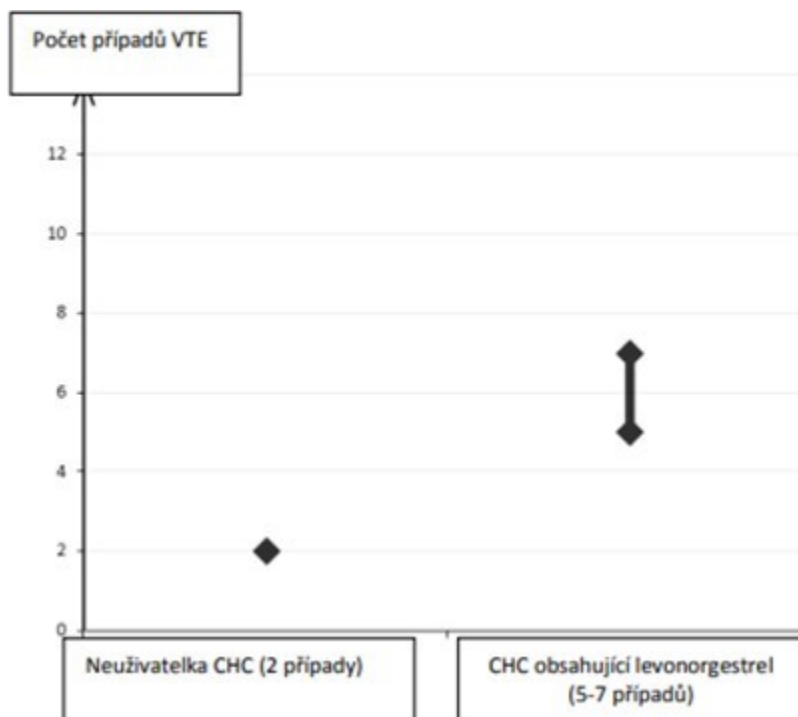
Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6<sup>1</sup> vyvine VTE během jednoho roku.

Tento počet VTE za rok je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

<sup>1</sup>Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

#### **Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok**



Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelek CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Není žádná dohoda ohledně toho, zda výskyt těchto příhod souvisí s používáním CHC.

#### **Rizikové faktory VTE**

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelek CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Tri-Regol je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují

vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na nohách a pánvi, neurochirurgický výkon nebo větší trauma.  Pozn.: dočasná imobilizace včetně cestování letadlem trávající > 4 hodiny) může být též rizikovým faktorem VTE, zejména u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Tri-Regol nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie.
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy. Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;

- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

### **Rizikové faktory ATE**

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Tri-Regol je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematoses.

## **Příznaky ATE**

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

## **Nádory**

### *Karcinom děložního hrdla*

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

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

### *Karcinom prsu*

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

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

### *Jaterní tumory*

Ve vzácných případech byly u žen užívajících COC zaznamenány benigní jaterní tumory, a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech tyto tumory vedly k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

## **Ostatní stavy**

U žen, které trpí hypertriacylglycerolemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované perorální kontraceptivum vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař

za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat přerušování užívání COC, dokud se markery jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritu souvisejícího s cholestázou, která se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních hormonů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovanou COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány. Při užívání COC bylo hlášeno zhoršení Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

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

### **Lékařské vyšetření a sledování**

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

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

### Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena, je-li vynecháno užití tablet (viz bod 4.2), při zvracení nebo průjmu (viz bod 4.2.) nebo jsou-li užívány současně další léky (viz bod 4.5).

### Snížení kontroly cyklu

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

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

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

dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

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

#### Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu a sacharosu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy nebo sacharózo-isomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

#### Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba užívatelky přípravku Tri-Regol před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Tri-Regol je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

#### Farmakokinetické interakce

##### **Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Tri-Regol**

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

#### Postup

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

#### *Krátkodobá léčba*

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

#### *Dlouhodobá léčba*

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy se doporučuje používat jiná spolehlivá nehormonální antikoncepční metoda.

V literatuře byly popsány následující interakce:

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

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

*Látky s různými účinky na clearance COC*

Při současném podávání s COC mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV/HCV proteáz a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy zvyšovat nebo snižovat plasmatické koncentrace estrogenů a progestinů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

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

*Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)*

Klinický význam možných interakcí COC s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

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

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

#### **Účinky přípravku Tri-Regol na jiné léčivé přípravky**

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

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

#### **Jiné formy interakce**

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

#### Laboratorní testy

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Přípravek Tri-Regol je kontraindikován v těhotenství nebo při podezření na něj.

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

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

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Tri-Regol (viz body 4.2 a 4.4).

#### Kojení

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky obvykle nevyžadují přerušování léčby a zahrnují: depresi, změny nálad, bolest hlavy, zvracení, bolest břicha, cholelitiázu, akné, chloasma, citlivost prsů, bolest prsů, metroragii, zvýšení tělesné hmotnosti.

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

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

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

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Během používání ethinylestradiolu/levonorgestrelu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		vaginitida včetně kandidózy				
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (vč. cyst a polypů)			karcinom prsu		jaterní adenom, hepatocelulární karcinom	

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita		exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy			retence tekutin, změna chuti k jídlu (zvýšení nebo snížení)	intolerance glukosy, hyperlipidemie	exacerbace porfyrie	hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie
Psychiatrické poruchy		deprese/změny nálad	pokles libida, zvýšení libida, ztráta libida, nervozita			podrážděnost
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	migréna		cerebrovaskulární příhoda, Sydenhamov a chorea	cerebrovaskulární onemocnění, zhoršení epilepsie, závrať
Poruchy oka				nesnášenlivost kontaktních čoček	neuritida optiku, trombóza cév sítnice, poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu				onemocnění ucha a labyrintu, otosklerosa		
Srdeční poruchy					infarkt myokardu	
Cévní poruchy			hypertenze	venózní tromboembolismus, zhoršení varikózních žil		arteriální tromboembolismus, plicní embolie, flebitida
Gastrointestinální poruchy		nauzea bolest břicha	zvracení, průjem	ulcerózní kolitida, Crohnova choroba	pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		cholelitiáza				cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné, chloasma	vyrážka, kopřivka, hirsutismus, alopecie	různá kožní onemocnění (např. erythema nodosum, erythema multiforme)		hypertrichosa, seborea
-------------------------------------	--	----------------	---	--	--	---------------------------

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy ledvin a močových cest					hemolyticko-uremický syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					systémový lupus erythematoses	pocit těžkého těla
Poruchy reprodukčního systému a prsu		bolest prsů, citlivost prsů, dysmenorea, změny cervikálního ektropia a sekrece, metroragie	zvětšení prsů	sekrece z prsů, vaginální sekrece		amenorea, anovulační cykly, oligomenorea
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti		snížení hladin folátů v séru, snížení tělesné hmotnosti		

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

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

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

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

#### *Interakce*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Vyskytnout se mohou tyto příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit i u mladých dívek, které ještě nemají menstruaci, a které náhodně užily tento přípravek. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému; progestogeny a estrogeny, sekvenční přípravky

ATC kód: G03AB03

Kontracepční účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změny cervikální sliznice a endometria. Kromě ochrany před otěhotněním má perorální kontracepce mnoho jiných pozitivních účinků.

Menstruační cyklus ženy se stává pravidelnější, ve většině případů je menstruace méně bolestivá a krvácení je méně silné. To může vést k nižšímu výskytu deficitu železa. Bylo také prokázáno, že vysokodávková perorální kontracepce (50 mikrogramů ethinylestradiolu) snižuje riziko výskytu fibrocystických nádorů prsu, ovariálních cyst, vulvovaginálních infekcí, mimoděložních těhotenství a karcinomu endometria a ovarií. Nebylo ještě stanoveno, zda se to týká také nízkodávkové perorální kontracepce.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

*Levonorgestrel*

##### Absorpce

Levonorgestrel je po perorálním podání rychle a úplně absorbován (biologická dostupnost je kolem 100 %) a nepodléhá first-pass metabolismu.

##### Distribuce

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

##### Biotransformace

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

##### Eliminace

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

*Ethinylestradiol*

##### Absorpce

Ethinylestradiol se rychle a kompletně absorbuje. Maximálních koncentrací v séru je dosažena za 1,5 hodiny. Následkem presystémové konjugace a first-pass metabolismu je absolutní biologická dostupnost přibližně 60%. Plocha pod křivkou a  $C_{max}$  se mohou časem mírně zvyšovat.

#### Distribuce

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

#### Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Hydrolyza přímých konjugátů ethinylestradiolu za pomoci střevní flory vede ke vzniku ethinylestradiolu, který může být reabsorbován a to vede k pohybu enterohepatální cirkulace. Primární cestou metabolismu ethinylestradiolu je cytochromem P-450 zprostředkovaná hydroxylace, kdy jsou primárními metabolity 2-OH-ethinylestradiol a 2-methoxy-EE. 2-OH-ethinylestradiol je dále metabolizovaný na chemicky reaktivní metabolity.

#### Eliminace

Ethinylestradiol je eliminovaný z plasmy s poločasem přibližně 29 hodin (26 až 33 hodin); plasmatická clearance se pohybuje od 10 do 30 l/h. Konjugáty ethinylestradiolu a jeho metabolity jsou vylučovány močí a stolicí (v poměru 1:1).

#### Rovnovážný stav

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Akutní toxicita ethinylestradiolu a levonorgestrelu je nízká. Vzhledem k výrazným rozdílům mezi zvířecími druhy mají preklinické výsledky omezenou prognostickou hodnotu pro použití estrogenů u člověka. Ve studiích na zvířatech prokázaly estrogény v relativně nízkých dávkách embryoletní účinek; malformace močového traktu a feminizaci samčích plodů. Levonorgestrel měl virilizační účinek na samičí plody. Studie reprodukční toxicity u potkanů, myši a králíků neprokázala žádné známky teratogenity. Předklinické údaje z konvenčních studií chronické toxicity, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka kromě již uvedeného v ostatních bodech souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Růžové tablety:

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

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

#### Bílé tablety:

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

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

#### Okrové tablety:

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

Obal: sodná sůl karmelosy, povidon K 30, makrogol 6000, kopovidon, uhličitan vápenatý, sacharosa, žlutý

oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/PVC/PVDC blistr, 3 etikety na blistr, krabička.

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

Velikost balení:

3x 21 obalených tablet

### **Upozornění:**

Text na blistru je v rumunštině.

Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko

### **SOUBĚŽNÝ DOVOZCE**

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/613/00-C/PI/002/14

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 05.11.2014

Datum posledního prodloužení registrace: 08.10.2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08.10.2024