

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TRINOVUM tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

noretisteron i etinilestradiol

- 1 bijela tableta sadrži 0,5 mg noretisterona i 0,035 mg etinilestradiola
- 1 ružičasta tableta sadrži 0,75 mg noretisterona i 0,035 mg etinilestradiola;
- 1 narančasta tableta sadrži 1,0 mg noretisterona i 0,035 mg etinilestradiola

Pomoćne tvari:

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

Bijele tablete – mala okrugla, bijela tableta s utisnutom oznakom “C 535” na obje strane.

Ružičaste tablete – mala okrugla, ružičasta tableta s utisnutom oznakom “C 735” na obje strane.

Narančaste tablete – mala okrugla, narančasta tableta s utisnutom oznakom “C 135” na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija i ostale priznate indikacije kombinacije estrogena i progesterona.

4.2 Doziranje i način primjene

Za oralnu primjenu.

Odrasli

Kako uzimati Trinovum tablete:

Jedna tableta uzima se svaki dan u otprilike isto vrijeme (najbolje navečer), bez prekida tijekom 21 dana, nakon čega slijedi period od 7 dana u kojem se tablete ne uzimaju. Uzimanje tableta započinje bijelom tabletom tijekom 7 dana, potom ružičastom tijekom 7

dana, slijedi uzimanje narančaste tablete slijedećih 7 dana, a potom slijedi period od 7 dana kada se tablete ne uzimaju. Uzimanje tableta iz svakog slijedećeg blister pakiranja počinje nakon pauze od 7 dana. U tom slučaju nije potrebno poduzimati dodatne kontracepcijske mjere opreza. Tijekom perioda u kojem se tablete ne uzimaju, može se očekivati krvarenje koje uobičajeno započinje 2 do 4 dana nakon uzimanja zadnje tablete.

Početak primjene Trinovum tableta

Najbolje je započeti uzimati tablete iz prvog pakiranja u razdoblju zaključno s 5. danom menstruacije, u tom slučaju nije potrebno uzimati dopunska kontracepcijska sredstva.

Ako se isključi trudnoća, Trinovum se može početi primjenjivati u bilo koje drugo vrijeme. U tom slučaju potrebno je koristiti i dodatna nehormonska kontracepcijska sredstva tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta.

Prelazak s drugog kontracepcijskog sredstva

Hormonske metode: Trinovum se može početi primjenjivati odmah ukoliko se trenutna hormonska metoda primjenjivala dosljedno i ispravno, te ako se može isključiti trudnoća. U tom slučaju nije potrebno čekati sljedeću menstruaciju. Dodatne kontracepcijske mjere opreza nisu potrebne.

Ne-hormonske metode: Ukoliko se Trinovum počinje primjenjivati nakon 5. dana menstruacije, potrebno je uzimati dodatna kontracepcijska sredstva tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta.

Primjena nakon poroda

Žene koje ne doje, mogu započeti uzimati oralne kontraceptive 21 dan nakon prirodnog poroda uz uvjet da je žena potpuno pokretna i da nema puerperijskih komplikacija. Dodatna kontracepcija nije potrebna. Ukoliko je žena započela s oralnom kontracepcijom nakon više od 21. dana poslije poroda, dodatna ne-hormonska kontracepcijska sredstva potrebno je koristiti tijekom prvih 7 dana uzimanja oralne kontracepcije.

Ukoliko je nakon poroda, a prije početka korištenja hormonske kontracepcije, došlo do spolnog odnosa, s korištenjem oralne kontracepcije potrebno je pričekati do prvog dana prve, spontane menstruacije.

Podatke o ženama koje doje, vidjeti u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.6.

Primjena nakon izazvanog ili spontanog pobačaja

Nakon prekida trudnoće spontanom ili izazvanom pobačajem prije 24. gestacijskog tjedna, oralni kontraceptivi mogu se početi uzimati odmah. Dodatna kontracepcija nije potrebna. Ako je trudnoća prekinuta spontanom ili izazvanom pobačajem, u ili nakon 24. gestacijskog tjedna, žena može započeti uzimati oralnu kontracepciju 21 dan nakon pobačaja ili prvog dana spontanog menstruacijskog krvarenja, ovisno o tome što prije nastupi. Nisu potrebne dodatne kontracepcijske mjere.

Odgaganje menstruacijskog krvarenja

Da bi se odgodilo menstruacijsko krvarenje, novi ciklus uzimanja Trinovum tableta potrebno je započeti odmah po završetku prethodnog ciklusa uzimanja (dan nakon uzimanja zadnje tablete iz prethodnog ciklusa) tako da se preskoče uobičajeni dani ne uzimanja tableta. Daljnje uzimanje tableta potrebno je nastaviti na uobičajeni način. Tijekom ovog novog ciklusa uzimanja Trinovum tableta, može doći do manjeg točkastog krvarenja ili probojnog krvarenja, ali kontracepcijska zaštita neće biti umanjena ukoliko nije bilo propuštenog uzimanja tableta.

Sljedeći ciklus uzimanja Trinovuma započinje nakon uobičajenih 7 dana bez uzimanja tableta, bez obzira je li menstruacija potpuno završila ili ne.

Smanjena pouzdanost

Ukoliko se Trinovum tablete uzimaju redovito i prema uputama, mogućnost trudnoće, malo je vjerojatna. Međutim, pouzdanost oralne kontracepcije može biti smanjena u sljedećim okolnostima:

(i) Zaboravljene tablete

Ukoliko žena zaboravi uzeti jednu tabletu ili novi blister započne s jednim danom zakašnjenja, treba ju uzeti čim se sjeti. Sljedeću tabletu nakon toga treba uzeti u uobičajeno vrijeme uzimanja. To može značiti da će dvije tablete biti uzete istog dana. Dodatne kontracepcijske metode nisu potrebne.

Ukoliko se zaboravi uzeti više od jedne tablete ili se novo pakiranje započne nakon više od jednog dana zakašnjenja, tada je potrebno zaboravljenu tabletu uzeti odmah čim se sjeti, a da pri tome u pakiranju (blisteru) “preskoči” (ostavi) sve druge tablete koje je zaboravila uzeti. Sljedeće tablete iz pakiranja potrebno je uzeti prema uobičajenom rasporedu na uobičajen način uz dodatne mjere zaštite upotrebom ne-hormonskih kontracepcijskih sredstava (kao što su npr. prezervativ, dijafragma, uz spermicid) sljedećih 7 dana.

Ukoliko su zaboravljene tablete:

- **U 1. tjednu**, u kojem je došlo do nezaštićenog spolnog odnosa, treba razmotriti uzimanje “hitne kontracepcije”. Uobičajeni period od 7 dana kada se tablete ne uzimaju može se propustiti prije daljnjeg uzimanja tableta iz novog blistera.
- **U 2. tjednu**, uobičajeni period od 7 dana kada se tablete ne uzimaju može se propustiti prije daljnjeg uzimanja iz novog blistera.
- **U 3. tjednu**, kada je završeno uzimanje tableta iz blistera sljedeći treba započeti bez stanke, odmah sljedećeg dana. Ukoliko po završetku uzimanja novo započeto blister pakiranja, ne dođe do krvarenja, potrebno je napraviti test na trudnoću.

(ii) Povraćanje ili proljev

Ukoliko nakon uzimanja tablete, unutar dva sata nastupi povraćanje žena treba uzeti još jednu tabletu iz rezervnog blistera.

Ukoliko proljev ili povraćanje traju dulje od jednog dana, potrebno je slijediti uputstvo za zaboravljanje tablete (i treba nastaviti uzimati tablete ako može).

Starije osobe

Uzimanje ovog lijeka nije indicirano u žena koje su u postmenopauzi.

Djeca

Uzimanje ovog lijeka prije prve menstruacije, nije indicirano.

4.3 Kontraindikacije

- primjena u žena koje doje, u razdoblju kraćem od 6 tjedana nakon poroda.
- venska tromboembolija (VTE) koja zahtijeva istodobno liječenje antiokoagulansima, do sada zabilježena i potvrđena VTE ili poznati trombogeni poremećaji.
- veći operativni zahvat i produljena imobilizacija.
- umjerena do teška hipertenzija (sistolička vrijednost ≥ 160 mm Hg ili dijastolička ≥ 95 mm Hg), trenutno prisutna ili do sada zabilježena ishemijska bolest srca, moždani udar, bolest perifernih krvnih žila ili prisustvo višestrukih faktora rizika za razvoj arterijske bolesti (vidjeti dio 4.4).
- bolest srčanih zalistaka s komplikacijama i kongenitalna bolest srca (kao što su npr. plućna hipertenzija, atrijska fibrilacija, subaktuni bakterijski endokarditis u anamnezi).
- migrena s fokalnom aurom.
- dijabetes s nefropatijom/retinopatijom/neuropatijom, drugim promjenama na krvnim žilama ili trajanjem dužim od 20 godina.
- pušenje 15 ili više cigareta na dan u žena koje imaju ili su starije od 35 godina.
- akutna ili kronična bolest jetre, uključujući hepatitis (virusni i ne-virusni) teška ciroza ili postojanje ovih stanja u anamnezi najmanje 3 mjeseca nakon povratka testova jetrene funkcije na normalne vrijednosti, jetreni adenomi ili karcinomi.
- karcinom dojke ili sumnja na ovu bolest.
- Raynaudova bolest sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL) ukoliko je prisutan lupusni antikoagulant.
- preosjetljivost na djelatnu tvar (noretisteron ili etinilestradiol) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Ukoliko se bilo koje od ovih stanja prvi put pojavi tijekom uzimanja Trinovuma, tablete treba odmah prestati uzimati.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije uvođenja oralnih kontraceptiva (te kasnije pri redovnim pregledima), potrebno je uzeti kompletnu osobnu i obiteljsku anamnezu svake žene. Tjelesni pregled treba provoditi sukladno tome, uputama iz dijela kontraindikacije (dio 4.3) te upozorenja, za ovaj lijek. Učestalost i karakter ovih pregleda treba voditi prema postojećim smjernicama te ih prilagoditi svakoj ženi osobno, potrebno je uključiti mjerenje krvnog tlaka te ovisno o kliničkom dojmu, pregled dojki, abdomena i zdjelčnih organa uključujući citološki pregled vrata maternice.

Treba isključiti mogućnost trudnoće.

Vaginalno krvarenje bez dijagnoze treba dalje ispitati.

Oralni kontraceptivi NE štite od HIV infekcije (AIDS) ili bilo koje druge spolno prenosive bolesti.

Stanja koja zahtijevaju praćenje:

U stanjima koja su navedena niže, potencijalni i identificirani rizici najčešće nadvladaju prednosti uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK). Posljedično, odluku o propisivanju KHK treba donijeti uz kliničku procjenu liječnika specijalista te uz konzultaciju s pojedinom bolesnicom. Ukoliko se bilo koje od ovih stanja pojavi prvi puta ili se pogorša tijekom uzimanja Trinovuma, potrebno je razmotriti prekid uzimanja lijeka.

- majke koje ne doje u razdoblju kraćem od 21 dana nakon poroda
- majke koje doje 6 tjedana do 6 mjeseci nakon poroda
- povećan rizik za razvoj venske tromboembolije (vidjeti dio "Poremećaji cirkulacije" u niže tekstu)
- prisustvo višestrukih faktora rizika za razvoj arterijske bolesti (vidjeti dio "Poremećaji cirkulacije" u niže tekstu)
- odgovarajuće kontrolirana hipertenzija (trajno povišen osnovni sistolički tlak 140-159 mm Hg ili dijastolički tlak 90-94 mm Hg)
- pretilost ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$)
- migrena s aurom u anamnezi (≥ 5 godina). Pojava ili egzacerbacija migrene ili razvoj novog oblika recidivirajuće, trajne ili teške glavobolje koja zahtijeva prekid uzimanja hormonskih kontraceptiva i procjenu uzroka.
- kolestaza u anamnezi (povezana s KHK), trenutna ili liječena bolest žučnog mjehura, porfirija.
- karcinom dojke u anamnezi, 5 godina bez bolesti.
- dijabetes melitus s blagom nefropatijom, neuropatijom ili retinopatijom.

Poremećaji cirkulacije

Venska tromboembolija (VTE)

Povećani rizik za razvoj venske tromboembolije (VTE) povezan s uzimanjem hormonskih kontraceptiva je dobro poznat, ali je ovaj povećani rizik manji u odnosu na rizik nastanka VTE povezanog s trudnoćom, koji se procjenjuje na 60 slučajeva u 100 000 trudnoća. U nekim epidemiološkim ispitivanjima pokazalo se da je rizik nastanka VTE veći u žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže dezogestrel ili gestoden (takozvana “treća generacija” pilula) nego u žena koje uzimaju pilule koje sadrže levonorgestrel ili noretisteron (takozvana “druga generacija” pilula).

Spontana incidencija VTE kod zdravih žena koje nisu trudnice (i ne uzimaju hormonske kontraceptive) je oko 5 slučajeva na 100 000 žena godišnje. Incidencija kod žena koje su koristile hormonske kontraceptive druge generacije je oko 15 slučajeva na 100 000 žena tijekom 1 godine korištenja. Incidencija kod žena koje su koristile hormonske kontraceptive treće generacije je oko 25 slučajeva na 100 000 žena tijekom 1 godine korištenja; pri čemu ova povećana incidencija za sada nije zadovoljavajuće objašnjena. Stupanj svih nabrojanih VTE rizika raste s godinama starosti te dodatno raste ukoliko su prisutni i drugi rizici razvoja VTE poput pretilosti. Povećani VTE rizik je najveći tijekom prve godine uzimanja prvog kombiniranog hormonskog kontraceptiva uopće.

Rizik za nastanak venske tromboembolije raste s:

- godinama starosti
- obiteljskom anamnezom (VTE u bližoj obitelji – kod mladih od 45 godina starosti)
- pretilošću ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- produljenom imobilizacijom, većim operativnim zahvatom ili bilo kakvom vrstom operacije nogu, većom traumom.
- hormonsku kontracepciju treba prestati uzimati 4-6 tjedana prije elektivnog operativnog zahvata i ne treba je ponovno početi uzimati do dva tjedna nakon uspostavljanje potpune mobilnosti. U slučaju hitnog operativnog zahvata, uobičajeno je indicirana trombotska profilaksa, npr. potkožnim heparinom.

Nema konsenzusa o ulozi varikoznih vena u VTE.

Simptomi vensko trombotskih ili tromboembolijskih događaja mogu uključiti:

- neuobičajenu unilateralnu bol u nozi i/ili crvenilo i oticanje, obično lista noge
- iznenadno ostajanje bez daha ili nastup kašlja
- iznenadan djelomični ili potpuni gubitak vida

Arterijska tromboembolija

Epidemiološka ispitivanja povezala su upotrebu KHK s povećanim rizikom razvoja arterijske tromboembolije (npr. infarkt miokarda, tranzitorni ishemički napad ili moždani udar). Očekivan je iznimno mali porast tog rizika u žena koje ne puše i koje nemaju druge faktore rizika za arterijsku tromboembolijske komplikacije (vidjeti niže).

Rizik arterijsku tromboembolijskih komplikacija raste s:

- godinama starosti

- pušenjem. Rizik se povećava s godinama i u slučaju pretjeranog pušenja te se češće bilježi u žena koje imaju više od 35 godina. Ženama koje koriste oralne kontraceptive treba savjetovati da ne puše.
- pretilošću ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- hiperlipidemijom
- hipertenzijom ili hipertenzijom u anamnezi
- valvularnom bolešću srca
- atrijskom fibrilacijom
- arterijsko tromboembolijskim komplikacijama u obiteljskoj anamnezi
- dijabetes mellitusom
- hemoglobinopatijom srpastih stanica.

Simptomi arterijskih ili cerebrovaskularnih događaja mogu uključiti:

- iznenadnu tešku bol u prsima, bilo da se širi ili ne širi u lijevu ruku
- bilo kakvu neuobičajenu, tešku, produljenu glavobolju, posebno ako se pojavljuje prvi puta ili se progresivno pogoršava
- diplopiju, iznenadni djelomični ili potpuni gubitak vida
- usporen govor ili afaziju
- slabost ili izrazitu obamrlost koja iznenadno obuzima jednu stranu ili jedan dio tijela
- kolaps sa ili bez fokalnog napadaja, motorne smetnje, vertigo.

Adenomi jetre

U rijetkim slučajevima prijavljeni su maligni adenomi jetre u žena koje duže vrijeme uzimaju hormonske kontraceptive. Benigni tumori jetre su također povezani s uzimanjem hormonskih kontraceptiva. U slučajevima pojave boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu, treba razmotriti mogućnost pojave tumora jetre.

U izoliranim slučajevima, može se javiti po život opasno krvarenje u abdomenu.

Karcinom dojke

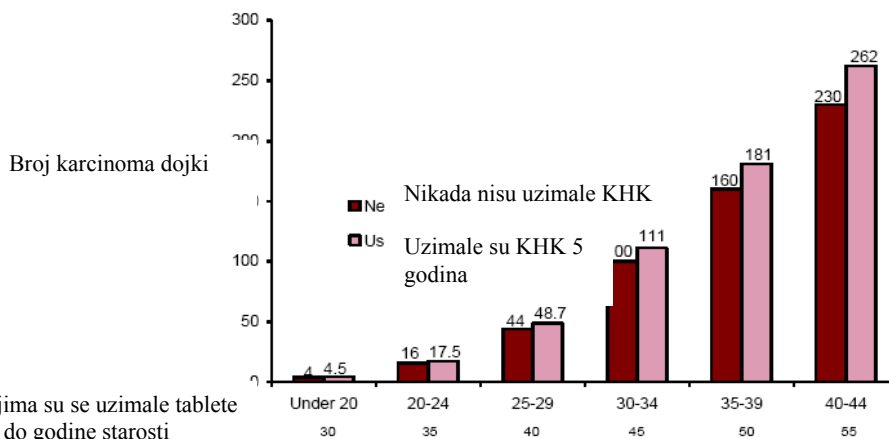
Meta-analiza 54 izvješća epidemioloških ispitivanja pokazuje da kod žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive (KHK), postoji blago povišen relativni rizik ($RR = 1.24$) dijagnosticiranja karcinoma dojke. Iz ovih podataka nije moguće razlučiti da li ovi obrasci rizika proizlaze iz ranijeg dijagnosticiranja karcinoma dojke kod žena koje su koristile KOK, iz njihovih bioloških učinaka ili kombinacije ovih faktora. Dodatne dijagnoze karcinoma dojki u žena koje koriste KHK kao i kod žena koje su uzimale KHK tijekom zadnjih 10 godina nešto je viši nego kod žena koje nikada nisu uzimale KHK.

Karcinom dojke je rijedak u žena koje imaju manje od 40 godina bilo da uzimaju ili ne uzimaju KHK. Dok se taj pozadinski rizik povećava s dobi, povećanje broja dijagnosticiranih karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju i onih koje su nedavno uzimale KHK je malo u usporedbi s ukupnim rizikom pojave karcinoma dojke (vidjeti grafikon ispod).

Najvažniji faktor rizika za nastanak karcinoma dojki u korisnica KHK je dob u kojoj žene prestanu uzimati KHK; što su godine starosti više kod prestanka uzimanja, više je dijagnosticirano karcinoma dojke. Duljina korištenja KHK je manje važan faktor rizika te se postupno smanjuje tijekom 10 godina nakon prestanka uzimanja KHK, tako da po prolasku 10 godina postupno nestaje.

Ženu treba upoznati s mogućim povećanim rizikom razvoja karcinoma dojke, te procijeniti taj rizik u odnosu na korist primjene KHK, uzimajući u obzir i činjenicu da oni pružaju znatnu zaštitu od rizika razvoja određenih vrsta karcinoma (npr. karcinoma jajnika i endometrija).

| Procijenjeni ukupni broj karcinoma dojki na 10 000 žena koji je
 (dijagnosticiran u 5 godina uzimanja i do 10 godina nakon prestanka
 (uzimanja KHK u usporedbi s brojem karcinoma dojki koji je dijagnosticiran
 \ u 10 000 žena koje nikada nisu uzimale KHK



Godine starosti u kojima su se uzimale tablete
Karcinomi otkriveni do godine starosti

Karcinom vrata maternice

Najvažniji faktor rizika za nastanak karcinoma vrata maternice je trajna infekcija Humanim papilloma virusom (HPV). Neka epidemiološka ispitivanja upućuju na to da dugotrajno uzimanje KHK može dodatno doprinjeti tom povećanom riziku, ali i dalje su prisutne kontroverze u kojoj mjeri se ovaj nalaz može pripisati drugim čimbenicima, kao npr. skriningu (eng. screening) vrata maternice i spolnom ponašanju uključujući i upotrebu kontraceptivnih barijernih metoda.

Ostali tumori

U brojnim epidemiološkim ispitivanjima, u žena koje uzimaju KHK, prijavljen je rizik pojave karcinoma jajnika i endometrija. Postoje jasni dokazi o tome da KHK pružaju značajnu zaštitu od karcinoma jajnika i endometrija.

Neredovita krvarenja

Probojna krvarenja, krvarenja u tragovima i/ili izostanak menstruaciji sličnog krvarenja mogu se javiti, posebno u prva tri mjeseca uzimanja oralnih kontraceptiva.

Ukoliko nepravilnosti krvarenja, koja se pojave nakon prethodno pravilnih ciklusa, potraju duže od tri ciklusa, potrebno je uzeti u obzir i nehormonalne uzroke te poduzeti odgovarajuće dijagnostičke mjere da bi se isključili malignomi ili trudnoća.

U nekih žena može se nakon prestanka uzimanja tableta javiti amenoreja ili oligomenoreja, posebno ukoliko su ova stanja postojala prije uzimanja oralnih kontraceptiva.

Laboratorijski nalazi

U literaturi je prijavljeno najmanje stotinu različitih laboratorijskih parametara, na koje bi estrogenska komponenta oralnih kontraceptiva mogla imati utjecaj. Među tim parametrima su: biokemijski jetreni parametri, tiroidna, adrenalna i bubrežna funkcija, razina proteina (nosača) i lipidnih/lipoproteinskih frakcija te parametri koagulacije i fibrinolize.

Ostala stanja

U sljedećim stanjima prednost uzimanja oralnih kontraceptiva općenito prevlada rizik (poznati ili teorijski). Međutim, treba ih razmotriti prije propisivanja pojedinoj korisnici lijeka:

- poznate hiperlipidemije. Manji broj žena će imati trajnu hipertrigliceridemiju tijekom uzimanja tableta. Promjene vrijednosti serumskih triglicerida i lipoproteina prijavljeni su u korisnicima oralnih kontraceptiva. Međutim, rutinski skrining (eng. screening) žena s hipertrigliceridemijom nije prikladan.
- dijabetes bez utjecaja na krvne žile (iako svi bolesnici s dijabetesom imaju povećan rizik za nastanak arterijskih bolesti).
- smanjenje tolerancije glukoze. Estrogenska komponenta Trinovuma može izazvati smanjenje tolerancije glukoze, dok progesteron može povećati sekreciju inzulina i stvoriti rezistenciju na inzulin. Upravo zbog ovih učinaka žene s predijabetesom (smanjenom tolerancijom glukoze) i dijabetesom treba pažljivo pratiti dok uzimaju oralne kontraceptive.
- asimptomatska bolest žučnog mjehura ili kolecistektomija.
- benigni tumori jetre (fokalna nodularna hiperplazija). Postoji ograničen, izravan dokaz da uzimanje oralnih kontraceptiva ne utječe niti na progresiju niti regresiju jetrenih lezija u žena s fokalnom nodularnom hiperplazijom.
- migrena bez fokalne aure. Početak ili egzacerbacija migrene ili glavobolje drugačijeg tipa koje se ponavljaju, dugo traju ili su izrazito teške, zahtijeva prekid uzimanja oralnih kontraceptiva i otkrivanje njihova uzroka.

Ukoliko se tijekom, prije trudnoće ili tijekom prethodnog uzimanja KHK razvije ili pogorša bilo koje od sljedećih stanja, ista se mogu pojaviti i tijekom uzimanja Trinovuma:

- povišen krvni tlak
- kolestaza

- gestacijski herpes
- SLE (sistemski lupus eritematosus)
- teške glavobolje

Kloazma

Kloazma se može ponekad javiti, posebno kod žena koje u anamnezi imaju kloazmu u trudnoći. Žene koje su sklone razvoju kloazme trebaju izbjegavati izlaganje suncu i ultraljubičastom zračenju dok uzimaju hormonske kontraceptive. Kloazma često nije potpuno reverzibilna.

Dodatne mjere opreza zaštite od trudnoće

U slučaju potrebe za dodatnim mjerama zaštite od trudnoće, preporučljivo je ili suzdržati se od spolnih odnosa ili upotrijebiti dodatna nehormonska kontracepcijska sredstva. Metoda plodnih dana nije primjenjiva, jer oralne hormonske tablete mijenjaju prirodni menstruacijski ciklus i promjene koje su povezane s prirodnim ciklusom, kao što su temperatura i cervikalna sluz.

Pomoćne tvari

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijalno smanjenje kontracepcijske učinkovitosti povezano s istodobnom primjenom drugih lijekova:

Induktori jetrenih enzima

Lijekovi ili biljni pripravci koji induciraju enzime, posebno CYP3A4, mogu smanjiti koncentraciju kontracepcijskih hormona u plazmi te mogu utjecati na njihovu učinkovitost i/ili pojačanje probojnog krvarenja.

Primjeri uključuju:

- barbiturate
- bosentan
- karbamazepin
- eslikarbazepin acetat
- felbamat
- (fos)aprepitant
- grizeofulvin
- neki (kombinacije) inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir, ritonavir, inhibitori proteaze pojačani ritonavirom)

- modafinil
- neke nenukleotidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. nevirapine)
- okskarbazepin
- fenitoin
- rufinamid
- rifampicin i rifabutin
- gospinu travu
- topiramat

Neki HCV inhibitori proteaze (npr. boceprevir, telaprevir) iako pripadaju skupini inhibitora jetrenih enzima, točnije CYP3A4 enzima, mogu dovesti do smanjenja koncentracije kontracepcijskih hormona u plazmi te mogu utjecati na njihovu učinkovitost.

Lijekovi koji utječu na apsorpciju

Pokazano je da kolesevelam, sekvestrant žučne kiseline, značajno smanjuje AUC etinilestradiola kada se daje zajedno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom. Interakcija nije zabilježena kada je kontraceptiv uzet 4 sata prije kolesevelama.

Postupanje

Za žene koje su na dugotrajnoj terapiji lijekovima i biljnim pripravcima koji ulaze u interakciju s hormonskom kontracepcijom, preporučuje se druga pouzdana metoda nehormonske kontracepcije.

U žena koje su na kratkotrajnoj terapiji lijekovima i biljnim pripravcima koji imaju interakciju s hormonskom kontracepcijom i mogu smanjiti koncentraciju kontracepcijskih hormona u plazmi, učinkovitost kontracepcijskih hormona može biti smanjena. Njima treba savjetovati da uz Trinovum dodatno koriste barijerna kontraceptivna sredstva (npr. prezervativ, dijafragma) prema sljedećem:

- Žene koje uzimaju lijekove koji induciraju jetrene enzime uz Trinovum trebaju privremeno dodatno koristiti barijerna kontraceptivna sredstva tijekom vremena istodobnog uzimanja lijekova i 28 dana nakon prekida njihovog uzimanja.
- U slučaju modafinila, korištenje barijernog kontraceptivnog sredstva treba se nastaviti 56 dana nakon prestanka njegovog uzimanja.

Ukoliko se lijek u istodobnoj primjeni prekine uzimati u trećem tjednu ili nakon što su potrošene sve tablete u blisteru, tablete iz idućeg blistera treba početi uzimati bez prekida, idući dan.

Povećanje koncentracije hormona u plazmi povezano s istodobno primijenjenim lijekovima

- etorikoksib
- neki inhibitori HIV proteaze (npr. atazanavir, indinavir)

Moguće klinički značajne promjene u koncentracijama lijekova u plazmi u istodobnoj primjeni:

Kombinirani hormonski kontraceptivi također mogu utjecati i na farmakokinetiku nekih drugih lijekova, ako se uzimaju istodobno.

Lijekovi čija koncentracija u plazmi može biti povećana (zbog CYP inhibicije)

Primjeri uključuju:

- ciklosporin
- prednizolon
- selegilin
- teofilin
- tizanidin

Lijekovi čija koncentracija u plazmi može biti smanjena (zbog indukcije glukuronidacije)

Primjeri uključuju:

- lamotrigin

Postupanje

Liječnici se upućuju na uputu i označavanje lijekova u istovremenoj primjeni kako bi se nadalje informirali o interakcijama s hormonskim kontraceptivima i mogućoj potrebi prilagodbe doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trinovum nije indiciran tijekom trudnoće. Prije prestanka uzimanja lijeka, potrebno je potvrditi sumnju na trudnoću.

Većina novijih ispitivanja ne ukazuje na teratogeni učinak, posebice vezan uz anomalije srca ili razvoja udova, u slučajevima kada je Trinovum korišten u ranoj trudnoći, a korisnica nije znala da je trudna.

Dojenje

Kontraceptivni steroidi i/ili njihovi metaboliti mogu se izlučiti u mlijeku.

Uzimanje kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK) je kontraindicirano u žena koje doje kraće od 6 tjedana (vidjeti dio 4.3), a za primjenu u žena koje doje u razdoblju između 6 tjedana i 6 mjeseci nakon poroda potrebna je klinička procjena (vidjeti dio 4.4).

Majke koje doje treba savjetovati da ne uzimaju kombinirana kontracepcijska sredstva budući mogu smanjiti količinu mlijeka koje se izlučuje, ali im se može savjetovati uzimanje lijeka koji sadrži samo progestogen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema posebnosti.

4.8 Nuspojave

Sigurnost oralnog kontraceptiva, Trinovum tableta, procijenjena je u 5 kliničkih ispitivanja na 2542 ispitanica. Tri od 5 ispitivanja bila su randomizirana, dvostruko slijepa, aktivno kontrolirana ispitivanja, 1 je bilo randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje usporedbe 4 različite formulacije noretisterona/etinilestradiola, a 1 nekontrolirano otvoreno ispitivanje.

Na temelju podataka o sigurnosti iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave (vrlo često) bile su glavobolja, povraćanje, dismenoreja, metroragija i predmenstrualni sindrom. Incidencija nuspojava povraćanja, dismenoreje, metroragije i predmenstrualnog sindroma bila je najveća u 1. ciklusu, te se smanjivala s vremenom u nastavnim ciklusima liječenja (4. ili 6. ciklus). Predmenstrualni sindrom nije prijavljen nakon 4. ciklusa.

Uključujući prethodno navedene nuspojave, tablica u nastavku prikazuje nuspojave koje su bile prijavljene s Trinovum tabletama bilo iz kliničkih ispitivanja ili iz iskustava nakon stavljanja lijeka u promet.

Kategorije učestalosti prikazane su prema sljedećim smjernicama:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Manje često	Vulvovaginalna kandidijaza
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često	Masa u dojci
Rijetko	Cervikalna displazija
Vrlo rijetko	Karcinom dojke, neoplazma dojke, karcinom cerviksa, adenom jetre, maligna neoplazma jetre
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	Preosjetljivost
Nepoznato	Anafilaktička /anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	Retencija tekućine, smanjeni apetit
Rijetko	Povećani apetit, nemogućnost gubitka težine
Nepoznato	Dislipidemija, poremećaj podnošljivosti glukoze
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Depresija, nervoza
Manje često	Anksioznost, izmjene raspoloženja, smanjen libido, promijenjeno

	raspoloženje
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja ^b
Često	Omaglica
Manje često	Migrena
Nepoznato	Cerebrovaskularni događaj
Poremećaji oka	
Manje često	Nepodnošenje kontaktnih leća
Nepoznato	Vaskularna tromboza retine
Srčani poremećaji	
Nepoznato	Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija
Nepoznato	Duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Nepoznato	Plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Povraćanje
Često	Abdominalna bol ^c , abdominalna distenzija, dijareja
Manje često	Mučnina
Nepoznato	Pankreatitis, mezenterijska tromboza
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko	Kolelitijaza, hepatitis
Nepoznato	Budd-Chiariev sindrom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Akne
Manje često	Alopecija, kloazma, pruritus, osip, urtikarija
Rijetko	Hirzutizam
Nepoznato	Angioedem, nodozni eritem, fotosenzitivne reakcije, pruritički osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Bol u leđima, mišićni spazmi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Vrlo često	Dismenoreja, metroragija, predmenstrualni sindrom
Često	Amenoreja, osjetljivost dojki, bol u dojkama, genitalni iscjedak ^d , menoragija, erozija cerviksa maternice, bol zdjelice, vulvovaginalni pruritus, krvarenje
Vrlo rijetko	Povećanje grudi, galaktoreja, vulvovaginalna suhoća
Nepoznato	Nepravilnosti menstruacije, odgođena menstruacija, suprimirana laktacija, vaginalno krvarenje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Astenija, umor, iritabilnost, opća slabost, edem, periferni edem
Pretrage	
Manje često	Povećanje težine
Rijetko	Smanjenje težine

^aUčestalost je određena na temelju kombiniranog broja događaja za sljedeće termine nuspojava: vulvovaginalna kandidijaza i kandidijaza

^bUčestalost je određena na temelju kombiniranog broja događaja za sljedeće termine nuspojava: glavobolja i tenzijska glavobolja

^cUčestalost je određena na temelju kombiniranog broja događaja za sljedeće termine nuspojava: abdominalna bol i bol u donjem abdomenu

^dUčestalost je određena na temelju kombiniranog broja događaja za sljedeće termine nuspojava: genitalni iscjedak, cervikalni iscjedak i vaginalni iscjedak

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju

Robert Frangeša Mihanovića 9

10 000 Zagreb

Republika Hrvatska

Fax: + 385 (0)1 4884 119

Website: www.halmed.hr

e-mail: nuspojave@halmed.hr

4.9 Predoziranje

Ne postoje izveštaji o ozbiljnim štetnim posljedicama predoziranja. Predoziranje može uzrokovati mučninu, povraćanje te vaginalno krvarenje kod mladih djevojaka. Antidot ne postoji, a terapija je simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: progestageni i estrogeni, sekvencijalni pripravci.

ATK oznaka: G 03 AA 05

Putem učinaka gestagenih i estrogenih sastojaka, Trinovum oralne kontracepcijske tablete djeluju mehanizmom supresije gonadotropina.

Primarni mehanizam djelovanja je inhibicija ovulacije, a dodatno učinkovitosti pridonose utjecaj na endometriju i viskoznost cervikalne sluzi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Noretisteron i etinilestradiol se apsorbiraju iz probavnog sustava i metaboliziraju u jetri. Kako bi se postigla maksimalna kontracepcijska učinkovitost tabletu je potrebno uzimati prema uputama i otprilike u isto vrijeme svaki dan. Ukoliko žena povraća ili ima proljev, apsorpcija hormona biti će narušena, te treba savjetovati upotrebu dodatnih pouzdanih metoda kontracepcije do iduće menstruacije.

Budući da se djelatni sastojci metaboliziraju u jetri, smanjena kontraceptivna učinkovitost bila je povezana s istodobnom primjenom oralnih kontraceptiva i rifampicina.

Slična povezanost uočena je kod oralnih kontraceptiva i barbiturata, natrijevog fenitoina, fenilbutazon grizeofulvina i ampicilina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema posebnih dodatnih podataka, koji nisu navedeni u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bijela tableta:

laktoza, (bezvodna)
škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Ružičasta tableta:

laktoza, (bezvodna)
škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat
žuta boja Sunset yellow (E110)

Narančasta tableta:

laktoza, (bezvodna)
škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat
žuta boja Sunset yellow (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati zaštićeno od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- 21 (1x21) tableta (7 bijelih, 7 ružičastih, 7 narančastih) u blister (PVC/Al) pakiranju
- 63 (3x21) tablete 3x (7 bijelih, 7 ružičastih, 7 narančastih) u blister (PVC/Al) pakiranju

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/11-02/338

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13.06.1994
Datum posljednje obnove: 31.05.2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj, 2014.