

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRI-REGOL drajeuri

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

6 drajeuri roz: fiecare drajeu conține 50 micrograme levonorgestrel și 30 micrograme etinilestradiol  
5 drajeuri albe: fiecare drajeu conține 75 micrograme levonorgestrel și 40 micrograme etinilestradiol  
10 drajeuri galben-ocru: fiecare drajeu conține 125 micrograme levonorgestrel și 30 micrograme etinilestradiol

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare drajeu conține lactoză monohidrat 33 mg și zahăr 22,013 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeuri.

Drajeuri de culoare roz strălucitor, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 6 mm.

Drajeuri de culoare alb strălucitor, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 6 mm.

Drajeuri de culoare galben-ocru strălucitor, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 6 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție hormonală orală.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Cum se administrează Tri-Regol drajeuri

Drajeurile trebuie administrate oral, în ordinea indicată pe ambalaj, în fiecare zi, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid, dacă este necesar.

Trebuie să se administreze câte un drajeu în fiecare zi, timp de 21 zile consecutiv. Următoarele cutii trebuie începute după o perioadă de pauză de 7 zile; în acest timp apare o sângerare de întrerupere. De

obicei, aceasta începe în ziua 2-3 după ultimul drajeu și este posibil să nu se fi terminat înainte de începerea următoarei cutii.

#### Cum se inițiază administrarea Tri-Regol drajeuri

*Nu s-au utilizat anterior contraceptive hormonale (în ultima lună)*

Utilizatoarea trebuie să înceapă administrarea drajeurilor în ziua 1 a ciclului ei menstrual fiziologic (prima zi a sângerării ei menstruale). Este acceptată și inițierea administrării Tri-Regol în ziua 2-7 a ciclului menstrual, dar este recomandată utilizarea concomitentă a unei metode contraceptive non-hormonale (cum ar fi prezervativele și spermicidele) în primele 7 zile de administrare a drajeurilor.

*Trecerea de la un alt contraceptiv oral combinat (COC)*

Utilizarea Tri-Regol trebuie să înceapă, de preferință, în prima zi după intervalul fără comprimate sau după perioada în care se administrează comprimate placebo din ciclul anterior de COC.

*Trecerea de la o metodă contraceptivă bazată doar pe progestogen (minipilulă, contraceptiv injectabil, implant)*

Femeia poate întrerupe în orice zi utilizarea minipilulei (trecerea de la un implant: în ziua în care implantul este îndepărtat; trecerea de la un contraceptiv injectabil: în ziua în care ar fi trebuit administrată următoarea injecție). În toate aceste cazuri, femeia trebuie sfătuită să utilizeze concomitent o altă metodă contraceptivă, în primele 7 zile de administrare a drajeurilor.

*După avort în primul trimestru*

Femeia poate începe imediat. În acest caz, nu este necesar să utilizeze metode contraceptive suplimentare.

*După naștere sau avort în al doilea trimestru*

Pentru femeile care alăptează – vezi pct. 4.6.

Femeia care nu alăptează trebuie sfătuită să înceapă tratamentul în ziua 28 după naștere sau după avort în trimestrul al doilea. De asemenea, trebuie sfătuită să utilizeze concomitent o metodă contraceptivă tip barieră, în primele 7 zile de administrare a drajeurilor. Dacă a avut deja un contact sexual neprotejat, trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini, înaintea inițierii administrării drajeurilor, sau trebuie să aștepte până la prima sângerare menstruală.

*Abordarea terapeutică în cazul drajeurilor omise*

Dacă sunt omise drajeuri, protecția contraceptivă poate fi diminuată, în special dacă omiterea drajeurilor se extinde în intervalul fără drajeuri.

Dacă femeia întârzie administrarea oricărui drajeu **mai puțin de 12 ore**, trebuie să utilizeze drajeul imediat ce își amintește, iar restul drajeurilor trebuie luate conform orarului obișnuit.

Dacă întârzie administrarea oricărui drajeu **mai mult de 12 ore**, protecția contraceptivă poate fi diminuată.

- Femeia trebuie să utilizeze ultimul drajeu omis imediat ce își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să utilizeze două drajeuri în același timp. După aceea, continuă să utilizeze drajeurile conform orarului obișnuit. Suplimentar, trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă, cum este prezervativul, pentru următoarele 7 zile,
- Dacă aceste 7 zile depășesc ziua în care trebuie administrat ultimul drajeu din blisterul curent, următorul blister trebuie început imediat după acesta; nu trebuie lăsată pauză între blistere. Aceasta previne o pauză extinsă în administrarea drajeurilor, reducând, astfel, riscul unei ovulații prin omisiune. Este puțin probabil ca femeia să prezinte o sângerare de întrerupere până la terminarea celui de-al doilea blister, dar este posibil să prezinte pătare sau sângerări intermenstruale în zilele în care se administrează drajeuri.
- Dacă femeia nu prezintă o sângerare de întrerupere la terminarea celui de-al doilea blister, trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini înainte de a începe administrarea drajeurilor din blisterul următor.

#### *În cazul tulburărilor gastro-intestinale*

În cazul simptomelor gastro-intestinale grave, absorbția substanțelor active poate să nu fie completă și trebuie luate măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă vărsăturile sau diareea severă apar în interval de 3-4 ore după administrarea unui drajeu, femeia trebuie să urmeze recomandările privind drajeurile omise, descrise la paragraful „Abordarea terapeutică în cazul drajeurilor omise”. Femeia trebuie să ia drajeul de culoarea corespunzătoare dintr-un alt blister.

#### *Cum se poate întârzia apariția unei sângerări de întrerupere*

Pentru a întârzia apariția unei sângerări de întrerupere, femeia trebuie să continue să utilizeze drajeurile din ultima fază activă (drajeuri galben-ocru) dintr-un alt blister de Tri-Regol, fără a mai păstra intervalul fără drajeuri. Această prelungire poate fi făcută cât de mult se dorește, până la terminarea tuturor drajeurilor de culoare galben-ocru. În timpul perioadei de prelungire, femeia poate prezenta sângerări intermenstruale sau pătare.

Utilizarea normală a Tri-Regol revine la orarul obișnuit după perioada de 7 zile în care nu se administrează drajeuri.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele orale nu trebuie administrate la femeile care prezintă oricare dintre afecțiunile de mai jos. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare pentru prima dată pe perioada utilizării COC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Prezență sau antecedente de tromboză sau eveniment tromboembolic venos sau arterial (cum sunt tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, infarct miocardic) sau eveniment vascular cerebral;
- Prezență sau antecedente de prodrome de tromboză (de exemplu atac ischemic tranzitor, angină pectorală);
- Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale;
- Diabet zaharat cu afectare vasculară;
- Prezența unor factori de risc severi sau multipli pentru tromboza venoasă sau arterială pot constitui, de asemenea, o contraindicație (vezi pct. 4.4);
- Hipertensiune arterială severă;
- Dislipoproteinemie severă;
- Tulburări oculare de origine vasculară;
- Predispoziție ereditară sau dobândită pentru tromboză venoasă sau arterială cum este rezistența la proteina C activată, deficit de antitrombină III, deficit de proteină C, deficit de proteină S, hiperhomocisteinemie și prezența anticorpilor antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, lupus anticoagulant);
- Pancreatită sau antecedente de pancreatită asociată cu hipertrigliceridemie severă;
- Prezență sau antecedente de boală hepatică severă până la intrarea în normal a parametrilor funcției hepatice;
- Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscute sau suspectate (de exemplu ale organelor genitale sau sânilor);
- Prezență sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne);
- Sângerare vaginală anormală de cauză necunoscută;

Este contraindicată administrarea Tri-Regol concomitent cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Examen/consult medical

Înainte de a începe sau relua tratamentul cu Tri-Regol și la intervale regulate, trebuie efectuat un examen medical complet având în vedere contraindicațiile (vezi pct. 4.3) și atenționările (vezi pct. 4.4). De asemenea, evaluările medicale periodice sunt importante deoarece contraindicațiile (cum este atacul ischemic tranzitor) sau factorii de risc (cum sunt tromboza venoasă sau arterială ereditară) pot apare pentru prima dată în timpul utilizării COC. Frecvența și natura examinărilor efectuate trebuie să se bazeze pe recomandările medicale stabilite și adaptate fiecărei paciente și trebuie să includă examinarea: tensiunii arterale, sânilor, abdomenului și pelvisului, inclusiv examen citologic cervical.

Pacienta va fi a înștiințată că COC nu protejează împotriva infecției cu HIV (SIDA) sau împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

### Atenționări

Dacă vreuna dintre afecțiunile/factorii de risc menționați mai jos este prezent, trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării COC la fiecare femeie în parte și discutate înainte ca aceasta să se hotărască să înceapă administrarea drajeurilor. În eventualitatea unei agravări, intensificări sau a primei apariții a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau factori de risc, femeia trebuie să-și anunțe medicul. Medicul trebuie să decidă dacă administrarea COC trebuie întreruptă.

### *Tulburări circulatorii*

Studii epidemiologice au arătat că incidența TEV la utilizatoarele de contraceptive orale cu conținut redus de estrogen (<50 micrograme etinilestradiol) se situează în intervalul de 20 până la 40 cazuri la 100.000 femei-ani de utilizare, dar acest risc estimat variază în funcție de progestativ. Aceasta se compară cu 5 până la 10 cazuri la 100.000 femei-ani la femei care nu utilizează contraceptive.

Riscul suplimentar pentru TEV este maxim în timpul primului an în care femeia utilizează vreodată un contraceptiv oral combinat. Acest risc crescut este mai mic decât riscul pentru TEV asociat sarcinii. Incidența TEV asociat sarcinii este estimată la 60 cazuri la 100.000 sarcini. TEV este letal în 1-2% din cazuri.

Riscul total absolut (incidența) pentru TEV în cazul contraceptivelor orale combinate conținând levonorgestrel și 30 micrograme etinilestradiol este de aproximativ 20 cazuri la 100.000 femei-ani de utilizare. De asemenea, studiile epidemiologice au asociat utilizarea COC cu un risc crescut pentru tromboză arterială și boală trombotică precum infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară.

Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale, cerebrale sau retiniene, la utilizatoarele de contraceptive. Nu există un consens cu privire la apariția acestor evenimente în legătură cu utilizarea contraceptivelor hormonale.

Simptomele evenimentelor trombotice/tromboembolice venoase sau arteriale sau ale unui accident vascular cerebral pot include:

- dureri și/sau edem la nivelul unui membru inferior
- durere toracică bruscă, severă, care poate iradia sau nu la nivelul brațului stâng
- instalare bruscă a dispneei
- acces de tuse cu debut brusc
- orice cefalee neobișnuită, severă, prelungită
- pierdere bruscă parțială sau totală a vederii
- diplopie
- vorbire neclară sau afazie
- vertij
- colaps cu sau fără crize epileptice focale
- slăbiciune sau senzație pronunțată de amorțeală care apare brusc și afectează o jumătate sau o

- parte a corpului
- tulburări motorii
- abdomen „acut”.

Riscul apariției complicațiilor tromboembolice venoase la utilizatoarele de COC crește odată cu:

- vârsta înaintată
- antecedente familiale (tromboembolism venos sau arterial vreodată la un frate sau părinte la o vârstă relativ tânără). În cazul în care se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie să se adreseze unui medic specialist pentru recomandări înainte de a decide să utilizeze orice COC
- obezitate (indice de masă corporală >30 kg/m<sup>2</sup>)
- imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice intervenție chirurgicală la nivelul membrelor inferioare sau orice traumatism major. În aceste situații, se recomandă întreruperea utilizării contraceptivului (cu cel puțin patru săptămâni înaintea unei intervenții chirurgicale programate) și să nu se reia utilizarea până la două săptămâni după remobilizarea completă.
- Nu există un consens în ceea ce privește rolul posibil al varicelilor și tromboflebitei superficiale în apariția sau progresia trombozelor venoase.

Riscul apariției complicațiilor tromboembolice arteriale sau a accidentului vascular cerebral la utilizatoarele de COC-uri crește odată cu:

- vârsta înaintată
- fumatul (riscul crește și mai mult cu cât se fumează mai multe țigări, mai ales la femeile cu vârsta peste 35 de ani)
- dislipoproteinemia
- hipertensiunea arterială
- migrena
- valvulopatiile
- fibrilația atrială.

Trebuie avut în vedere riscul crescut de apariție a tromboembolismului în perioada postpartum (pentru informații suplimentare vezi pct. 4.6).

Alte afecțiuni care au fost asociate cu evenimente adverse vasculare includ diabetul zaharat, lupusul eritematos sistemic, sindromul hemolitic uremic, afecțiunile inflamatorii cronice ale intestinului (boala Crohn sau colita ulcerosă) și siclemia.

O creștere a frecvenței sau a severității migrenelor în timpul utilizării COC (care poate fi un prodrom al unui eveniment vascular cerebral) poate fi un motiv pentru întreruperea imediată a administrării COC.

Factorii biochimici care pot fi indicatori ai unei predispoziții ereditare sau dobândite pentru tromboza arterială sau venoasă includ: rezistența la proteina C activată (PCA), hiperhomocisteinemie, deficit de antitrombină-III, deficit de proteină C, deficit de proteină S, anticorpi anti-fosfolipidici (anticorpi anticardiolipină, anticoagulant lupic).

Atunci când evaluează raportul risc/beneficiu, medicul trebuie să aibă în vedere că tratamentul adecvat al unei afecțiuni poate reduce riscul de tromboză și că riscul asociat cu sarcina este mai mare decât cel asociat cu utilizarea COC cu doză mică (<50 micrograme etinilestradiol).

### *Tumori*

Cel mai important factor de risc pentru apariția cancerului de col uterin este infecția persistentă cu human papiloma virus (HPV). În unele studii epidemiologice a fost raportat un risc crescut de apariție a cancerului de col uterin la utilizatoarele de COC în tratament de lungă durată, dar există încă multe controverse referitoare la contribuția altor cauze cum sunt screening-ul cervical și comportamentul sexual, inclusiv utilizarea metodelor contraceptive de tip barieră.

O meta-analiză a 54 studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de a se diagnostica un neoplasm mamar la femeile care utilizează în mod curent COC. Riscul crescut scade progresiv în decurs de 10 ani după întreruperea utilizării COC. Deoarece neoplasmul mamar apare rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul de cazuri de neoplasm mamar diagnosticate suplimentar la femeile care utilizează COC în mod curent și recent este mic în comparație cu riscul general de apariție a neoplasmului mamar. Aceste studii nu aduc dovezi privind cauzalitatea.

Tiparul observat al riscului crescut se poate datora unei diagnosticări precoce a neoplasmului mamar la femeile care utilizează COC, efectelor biologice ale COC sau unei combinații a ambelor. Neoplasmul mamar diagnosticat la femeile care au utilizat vreodată COC tinde să fie mai puțin avansat clinic decât neoplasmul diagnosticat la femeile care nu au utilizat COC.

Au fost raportate cazuri rare de tumori hepatice benigne și cazuri și mai rare de tumori hepatice maligne la utilizatoarele de COC. În cazuri izolate, aceste tumori au condus la hemoragii intra-abdominale care au pus viața în pericol. O tumoră hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial atunci când la femeile care utilizează COC apar dureri severe în abdomenul superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

### *Alte afecțiuni*

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidal și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Femeile la care apare depresie severă în timpul utilizării de comprimate contraceptive trebuie să întrerupă administrarea comprimatelor și să fie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă în timp ce se încearcă să se afle dacă simptomele sunt cauzate de medicamentul contraceptiv oral. Femeile care au prezentat depresie în trecut trebuie monitorizate cu atenție și să întrerupă utilizarea medicamentului contraceptiv oral dacă reapar simptomele depresiei.

Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul în care utilizează COC.

Cu toate că au fost raportate creșteri ușoare ale tensiunii arteriale la multe femei care utilizează COC, creșterile relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Cu toate acestea, dacă în timpul tratamentului cu COC apare hipertensiune arterială clinică persistentă, medicul trebuie să întrerupă tratamentul cu COC și să trateze hipertensiunea arterială. Când se consideră necesar, utilizarea COC poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în timpul sarcinii cât și al utilizării COC, dar dovezile asocierii cu utilizarea COC nu sunt concludente: icter și/sau prurit colestatic; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindromul hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză.

Estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului, în special la femeile cu angioedem ereditar.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când funcția hepatică revine la normal. Reapariția icterului colestatic care a apărut pentru prima dată în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea utilizării COC.

Deși COC pot avea un efect asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă a necesității de a modifica schema terapeutică la pacientele cu diabet zaharat care utilizează COC cu doză mică (<50 micrograme etinilestradiol). Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție în timpul utilizării COC.

Agravarea bolii Crohn și a colitei ulcerative au fost raportate în timpul utilizării COC.

Ocazional, poate să apară cloasma, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării COC.

#### Eficacitate redusă

Efectul contraceptiv al COC poate fi redus în cazul omiterii drajeurilor, tulburărilor gastro-intestinale (vărsături sau diaree), (vezi pct. 4.2) sau al tratamentului medicamentos concomitent (vezi pct. 4.5).

#### Control redus al ciclului menstrual

Similar tuturor COC, pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări intermenstruale) în special în cursul primelor luni de utilizare. De aceea, evaluarea oricărei sângerări neregulate este semnificativă doar după un interval de adaptare de aproximativ trei cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri anterioare regulate, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic, care să excludă prezența tumorilor maligne sau a sarcinii. Acestea pot include chiuretajul. Dacă sunt excluse cauzele ne hormonale poate fi luată în considerare administrarea de COC cu doze mai mari.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în intervalul în care nu se administrează drajeuri. Dacă COC au fost administrate conform recomandărilor de la punctul 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Totuși, dacă COC nu au fost administrate conform acestor recomandări înainte de prima sângerare de întrerupere care nu apare sau dacă două sângerări de întrerupere nu apar, trebuie exclusă existența unei sarcini, înainte de a continua utilizarea COC.

Preparatele pe bază de sunătoare (*Hypericum perforatum*) nu trebuie utilizate în timpul administrării Tri-Regol datorită riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale Tri-Regol (vezi pct. 4.5).

#### Creșteri ale ALAT

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALAT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC), (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Pacientele care urmează un regim fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate.

Acest medicament conține zahăr. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni

### Interacțiuni farmacodinamice

Utilizarea concomitent cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin poate cauza creșterea riscului de creșteri ale valorilor ALAT (vezi pct. 4.3 și 4.4). Ca urmare, utilizatoarele Tri-Regol trebuie să treacă la o metodă alternativă de contracepție (de exemplu, contracepție numai cu progestogen sau metode non-hormonale) înainte de a începe tratamentul cu acest regim terapeutic combinat. Administrarea Tri-Regol poate fi reluată după 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu acest regim terapeutic combinat.

### Interacțiuni farmacocinetice

Interacțiunile dintre COC și alte medicamente pot determina scăderea eficacității protecției contraceptive și/sau sângerări neregulate.

Femeile care urmează un tratament cu oricare dintre aceste medicamente trebuie să utilizeze temporar o metodă de barieră sau altă metodă contraceptivă, suplimentar COC. În cazul utilizării de medicamente inductoare ale enzimelor hepatice, metoda de barieră trebuie utilizată pe tot parcursul administrării concomitente a medicamentului respectiv și încă 28 de zile după întreruperea utilizării acestuia.

*Metabolism hepatic:* Pot să apară interacțiuni cu medicamente care sunt inductoare ale enzimelor microzomiale hepatice ceea ce poate determina creșterea clearance-ului hormonilor sexuali (de exemplu, fenitoină, barbiturice, primidonă, carbamazepină, rifampicină și, de asemenea, posibil oxcarbazepină, topiramatul, felbamat, griseofulvină).

Mecanismul acestei interacțiuni pare a fi bazat pe proprietățile inductoare ale enzimelor hepatice ale acestor substanțe active. În general, inducția enzimatică maximă nu este observată decât după 2-3 săptămâni de la începerea tratamentului, dar poate persista pentru cel puțin 4 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum Perforatum*) nu trebuie utilizate concomitent cu acest medicament deoarece această asociere poate determina pierderea efectului contraceptiv. Au fost raportate sângerări neregulate și sarcini neintenționate. Aceasta s-a datorat inducției de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul. Efectul inductiv poate persista pentru cel puțin 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu sunătoare.

De asemenea s-a raportat că inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir), inhibitorii non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (de exemplu nevirapină), precum și asocierea acestora, pot influența metabolismul hepatic.

*Circuitul enterohepatic:* Unele raportări clinice sugerează că atunci când sunt administrate concomitent anumite antibiotice (de exemplu penicilină, tetraciclină), circulația enterohepatică a estrogenilor poate să scadă, ceea ce poate determina scăderea concentrației plasmatice a etinilestradiolului.

Troleandromicina poate crește riscul de colestază intrahepatică pe parcursul administrării concomitente cu COC.

Contraceptivele orale pot interfera cu metabolismul altor medicamente. Au fost raportate concentrații plasmatice crescute ale ciclosporinei atunci când aceasta a fost administrată concomitent cu COC. S-a demonstrat că COC induc metabolismul lamotriginei, determinând niveluri plasmatice subterapeutice ale lamotriginei. Biodisponibilitatea antidepressivelor triciclice poate crește atunci când acestea sunt asociate cu Tri-Regol (creștere a riscului de toxicitate).

### Investigații diagnostice

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidiene, suprarenale și renale, concentrațiile plasmatice



ale proteinelor (transportoare), de exemplu, ale globulinei care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic și parametrii coagulării și ai fibrinolizei. În general, modificările rămân în limitele normale de laborator.

Notă: Trebuie consultate informațiile privind prescrierea medicamentelor care se administrează concomitent pentru a identifica interacțiunile potențiale.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu este indicată administrarea Tri-Regol în timpul sarcinii. Dacă femeia rămâne însărcinată în timpul utilizării drajeurilor de Tri-Regol, utilizarea trebuie întreruptă. Totuși, studii epidemiologice extinse nu au evidențiat niciun risc crescut de defecte la naștere la copiii născuți de femei care au utilizat COC înainte de apariția sarcinii și niciun efect teratogen în cazul în care COC au fost administrate inadecvat în primele etape ale sarcinii.

##### Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de comprimatele contraceptive deoarece acestea pot reduce cantitatea și schimba compoziția laptelui matern. De aceea, în general, administrarea contraceptivelor orale combinate nu trebuie recomandată până când mama care alăptează nu și-a înțarcat copilul. Cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metaboliții lor se pot excreta în laptele matern. Aceste cantități pot afecta sănătatea sugarului.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Combinarea etinilestradiol/levonorgestrel nu afectează sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Un procent mare al femeilor (10-30%) pot să prezinte în prima parte a tratamentului reacții adverse cum sunt: cefalee, tensiune în sâni, stare de rău și pătare. De obicei, aceste reacții adverse sunt temporare și dispar după 2-4 luni.

Următoarele reacții adverse au fost raportate de utilizatoarele COC, dar asocierea cu utilizarea COC nu a fost nici confirmată, nici infirmată.

Incidența reacțiilor adverse este descrisă mai jos și este definită conform convenției MedDRA:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ )

Foarte rare ( $< 1/10.000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$ )	Foarte rare ( $< 1/10.000$ )
Infecții și infestări		Vaginită, inclusiv candidoză vaginală			
Tumori benigne,					Adenom

maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)					hepatic, Carcinom hepatocelular
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate, reacții anafilactice/anafilactoide asociate cu cazuri foarte rare de urticarie, angioedem și tulburări circulatorii și tulburări respiratorii severe, tulburări generalizate ale sistemului imunitar, Exacerbare a lupusului eritomasos diseminat	
Tulburări metabolice și de nutriție			Retenție hidrică, Apetit alimentar modificat (creștere sau scădere)	Intoleranță la glucoză	Exacerbare a porfiriei
Tulburări psihice		Depresie/ Modificări ale dispoziției	Scădere a libidoului	Creștere a libidoului	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Nervozitate, Amețeli	Migrene		Exacerbare a coreei
Tulburări oculare				Intoleranță la purtarea lentilelor de contact	Nevrită optică, Tromboză vasculară a retinei
Tulburări acustice și vestibulare				Afecțiune generalizată la nivelul urechii și labirintului	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială	Tromboembolism venos sau arterial Agravare a varicelor venoase	
Tulburări gastro-intestinale		Greață Durere abdominală	Vărsături, Diaree	Alte tulburări gastro-intestinale	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare				Icter	Afecțiune a căilor biliare, inclusiv

					colecistită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	Erupție cutanată tranzitorie, Urticarie, Cloasmă (melasmă) care poate persista, Hirsutism, Alopecie	Diverse afecțiuni cutanate (de exemplu Eritem nodos, Eritem polimorf)	
Tulburări renale și ale căilor urinare					Sindrom hemolitic uremic
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Pătare/sângerări intermenstruale	Mastodinie, tensiune, inflamație și secreții la nivelul sânului, Dismenoree, Modificări ale ectropionului și secreției cervicale, Amenoree	Mărire a sânilor		
Investigații diagnostice		Creștere ponderală	Modificări ale concentrațiilor plasmatică ale lipidelor inclusiv hipertrigliceridemie	Scădere a concentrațiilor plasmatică ale folaților, Scădere ponderală	

La utilizatoarele de COC au fost raportate următoarele reacții adverse grave, vezi pct. 4.3 și 4.4:

- Tromboembolism venos, adică tromboză venoasă profundă la nivelul membrului inferior sau al pelvisului și embolie pulmonară
- Afecțiuni tromboembolice arteriale
- Cancer de col uterin
- Tumori hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: Boală Crohn, colită ulcerativă, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, coleastă, icter colestatic, cloasmă, eritem nodos.

Frecvența diagnosticării neoplasmului mamar este foarte ușor crescută la utilizatoarele de COC. Deoarece neoplasmul mamar apare rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul de cazuri de neoplasm mamar diagnosticate suplimentar este mic în comparație cu riscul general de apariție a neoplasmului mamar. Nu se cunoaște relația cauzală cu utilizarea de COC. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4.

Estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului, în special la femeile cu angioedem ereditar.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478-RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate reacții adverse grave în caz de supradozaj. Simptomele care pot fi cauzate de supradozaj sunt: greață, vărsături și, la fetele tinere, sângerări vaginale ușoare. Nu există antidot, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Contraceptive hormonale pentru uz sistemic, progestogeni și estrogeni, preparate secvențiale, codul ATC: G03AB03

Comprimatele contraceptive funcționează prin suprimarea gonadotropinelor. Cu toate că mecanismul principal al acestui efect este inhibarea ovulației, alte efecte includ modificări ale mucusului din colul uterin (care îngreunează pătrunderea spermatozoidilor în uter) și ale endometrului (care reduce posibilitatea implantării).

Următoarele beneficii pentru sănătate non-preventive care sunt asociate cu utilizarea de comprimate contraceptive sunt susținute de studii epidemiologice în care au fost utilizate în principal comprimate contraceptive care conțin doze peste 35 micrograme etinilestradiol sau 50 micrograme mestranol.

##### Efecte asupra ciclului menstrual:

- regularitate a ciclurilor îmbunătățită
- reducere a pierderii de sânge și reducere a frecvenței de apariție a anemiei cauzate de deficitul de fier
- frecvență redusă de apariție a dismenoreei

##### Efecte care sunt asociate cu inhibarea ovulației:

- frecvență redusă de apariție a sarcinii ectopice

##### Alte efecte:

- frecvență redusă de apariție a vaginozei acute
- frecvență redusă de apariție a cancerului endometrial
- frecvență redusă de apariție a cancerului ovarian

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

##### *Levonorgestrel*

##### Absorbție

Datele din literatură raportează că levonorgestrelul este absorbit rapid și complet după administrarea orală (biodisponibilitate de aproximativ 100%) și nu este metabolizat la nivelul primului pasaj hepatic.

##### Distribuție

În plasmă, levonorgestrelul se leagă în principal de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG).

##### Metabolizare

Cea mai importantă parte a metabolismului este reprezentată de reducerea grupării  $\Delta 4$ -3-oxo și

hidroxilarea la pozițiile 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  și 16 $\beta$  urmată de conjugare. Metaboliții circulanți din sânge sunt formați în cea mai mare parte din sulfați de 3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -tetrahidro-levonorgestrel. Excreția se realizează, în principal, sub formă de glucuronoconjugați. O parte din levonorgestrelul inițial circulă, de asemenea, sub formă de 17 $\beta$ -sulfat. Clearance-ul metabolic prezintă o variație inter-individuală importantă; aceasta poate explica, parțial, variația mare a valorilor concentrațiilor plasmatice ale levonorgestrelului observate la utilizatoare.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al levonorgestrelului este de aproximativ  $36 \pm 13$  ore la starea de echilibru. Levonorgestrelul și metaboliții săi sunt eliminați în principal prin urină (40% până la 68%), iar aproximativ 16% până la 48% sunt eliminați prin fecale.

#### *Etinilestradiol*

#### Absorbție

Etinilestradiolul administrat pe cale orală este absorbit rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 30-80 ng/ml sunt atinse după 1-2 ore. În urma conjugării presistemice și a metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 60%.

#### Distribuție

Etinilestradiolul se leagă puternic, dar nespecific, de albumina serică (aproximativ 98,5%), având ca rezultat o creștere a concentrațiilor plasmatice de SHBG. A fost demonstrat un volum aparent de distribuție de 5-18 l/kg.

#### Metabolizare

Etinilestradiolul este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică, dar se formează un număr mare de metaboliți hidroxilați și metilați, iar aceștia sunt prezenți sub formă de metaboliți liberi și conjugați cu glucuronid și sulfat. Rata clearance-ului metabolic este de aproximativ 5-13 ml/min/kg.

#### Eliminare

Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol scad în două faze; faza de dispoziție finală este caracterizată printr-un timp de înjumătățire de aproximativ 16-24 ore. Sunt excretați numai metaboliții etinilestradiolului, cu un raport urină:bilă de 2:3. Timpul de înjumătățire pentru excreția metaboliților este de aproximativ o zi.

#### Condiții la starea de echilibru

Starea de echilibru este atinsă după 3-4 zile, iar concentrația plasmatică a etinilestradiolului este cu 20% mai mare decât după administrarea unei singure doze.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost observate efecte care ar putea indica un risc neașteptat pentru om în timpul testării toleranței sistemice după ingerare repetată.

Studiile pe termen lung privind toxicitatea după doze repetate pentru evaluarea activității carcinogenice potențiale nu au raportat potențial carcinogenic la utilizarea terapeutică a medicamentului la om. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că hormonii sexuali pot stimula creșterea anumitor țesuturi și tumori dependente de hormoni.

Studiile privind embriotoxicitatea și teratogenitatea efectuate cu etinilestradiol și evaluarea efectelor asocierii celor două substanțe active la animale asupra fertilității, dezvoltării fetale, alăptării și capacității de reproducere a puilor nu au oferit niciun indiciu privind riscul de apariție a reacțiilor adverse la om, la utilizarea medicamentului conform recomandărilor. În eventualitatea utilizării necorespunzătoare a medicamentului în timpul sarcinii, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Studiile *in vitro* și *in vivo* efectuate cu etinilestradiol și gestoden nu au oferit niciun indiciu privind potențialul mutagen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Drajeuri roz

*Nucleu:* lactoză monohidrat, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat magneziu, talc.

*Strat de drajefiere:* sucroză, talc, carbonat de calciu, dioxid titan (E171), copovidonă, macrogol 6000, dioxid de siliciu coloidal anhidru, povidonă K-30, carmeloză sodică, oxid roșu de fer (E172).

Drajeuri albe

*Nucleu:* lactoză monohidrat, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat magneziu, talc.

*Strat de drajefiere:* sucroză, talc, carbonat de calciu, dioxid titan (E171), copovidonă, macrogol 6000, dioxid de siliciu coloidal anhidru, povidonă K-30, carmeloză sodică.

#### Drajeuri galben-ocru

*Nucleu:* lactoză monohidrat, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat magneziu, talc.

*Strat de drajefiere:* sucroză, talc, carbonat de calciu, dioxid titan (E171), copovidonă, macrogol 6000, dioxid de siliciu coloidal anhidru, povidonă K-30, carmeloză sodică, oxid galben de fer (E172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister tip calendar din PVC-PVDC/Al a 6 drajeuri roz +5 drajeuri albe+10 drajeuri galben-ocru.

Cutie cu 3 blistere tip calendar din PVC-PVDC/Al a câte 6 drajeuri roz +5 drajeuri albe+10 drajeuri galben-ocru.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
H-1103 Budapesta  
Ungaria

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12879/2019/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2019