

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИ-РЕГОЛ

(TRI-REGOL)

Склад:

діючі речовини: етинілестрадіол, левоноргестрел;

1 таблетка рожевого кольору містить: етинілестрадіолу 0,03 мг, левоноргестрелу 0,05 мг;

1 таблетка білого кольору містить: етинілестрадіолу 0,04 мг, левоноргестрелу 0,075 мг;

1 таблетка темно-жовтого кольору містить: етинілестрадіолу 0,03 мг, левоноргестрелу 0,125 мг;

допоміжні речовини:

1 таблетка рожевого кольору містить: кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, натрію кармелозу, повідон, поліетиленгліколь (макрогол 6000), заліза оксид червоний (E 172), коповідон, титану діоксид (E 171), кальцію карбонат, сахарозу;

1 таблетка білого кольору містить: кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, натрію кармелозу, повідон, поліетиленгліколь (макрогол 6000), коповідон, титану діоксид (E 171), кальцію карбонат, сахарозу;

1 таблетка темно-жовтого кольору містить: кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, натрію кармелозу, повідон, поліетиленгліколь (макрогол 6000), заліза оксид жовтий (E 172), коповідон, титану діоксид (E 171), кальцію карбонат, сахарозу.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з глянцевою поверхнею.

Білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з глянцевою поверхнею.

Темно-жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з глянцевою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени для послідовного застосування. Код АТХ G03A B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Контрацептивний ефект пероральних контрацептивів базується на взаємодії між численними факторами, найважливішими з яких є пригнічення овуляції та зміни слизової оболонки шийки матки й ендометрію. Крім захисту від вагітності, пероральні контрацептиви мають багато інших позитивних ефектів. Менструальні цикли стають регулярнішими, менструації в більшості випадків менш болючі, а кровотечі менш сильні. Останнє зменшує частоту виникнення дефіциту заліза. Було також показано, що високі дози пероральних контрацептивів (50 мікрограмів етинілестрадіолу) знижують ризик розвитку фіброзно-кістозних новоутворень молочної залози, кіст яєчників, вульвовагінальних інфекцій, позаматкової вагітності та раку ендометрію і яєчників. Поки що не встановлено, чи це стосується також низькодозових пероральних контрацептивів.

Фармакокінетика.

Левоноргестрел.

Всмоктування.

Згідно з даними наукових публікацій, левоноргестрел швидко і повністю всмоктується після внутрішнього прийому (біодоступність складає практично 100 %) і не піддається пресистемному метаболізму.

Розподіл. Левоноргестрел зв'язується з білками плазми крові, в основному з глобуліном, що зв'язує статеві гормони.

Біотрансформація

В першу чергу метаболізм полягає у відщепленні Δ 4-3-оксо-групи та гідроксилуванні в положеннях 2 α , 1 β і 16 β , після чого відбувається кон'югація. Більшість метаболітів, які циркулюють у крові, є сульфатами 3 α , 5 β -тетрагідро-левоноргестрелу. Екскреція препарату відбувається в основному у формі глюкуронідів. Деяка кількість первинного левоноргестрелу також циркулює у формі 17 β -сульфату. Метаболічний кліренс відзначається індивідуальною мінливістю, яка може частково пояснити значні відмінності в концентрації левоноргестрелу, які спостерігаються у пацієнток.

Виведення.

Період напіввиведення левоноргестрелу приблизно становить 36 ± 13 годин у рівноважному стані. Левоноргестрел і його метаболіти виділяються з сечею (40–68 %) і з калом (16–48 %).

Етинілестрадіол.

Всмоктування.

Етинілестрадіол всмоктується швидко і повністю. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 1,5 години.

Абсолютна біодоступність в результаті пресистемної кон'югації і метаболізму першого

проходження становить 60 %. Площа під кривою (AUC) та C_{\max} можуть з часом незначно підвищуватися.

Розподіл.

Етинілестрадіол сильно, але не специфічно зв'язується з альбуміном плазми крові (на 98,5%), в результаті цього збільшується концентрація глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Уявний об'єм розподілу етинілестрадіолу становить приблизно 5–18 л/кг.

Біотрансформація.

Етинілестрадіол піддається пресистемній кон'югації в слизовій оболонці тонкого кишечника і в печінці. При гідролізі прямих кон'югатів етинілестрадіолу під дією кишкової флори знову утворюється етинілестрадіол, який може повторно всмоктуватись, тим самим замикаючи коло ентерогепатичної циркуляції. Основний шлях метаболізму етинілестрадіолу – гідроксилювання, опосередковане цитохромом P450, в результаті чого утворюються основні метаболіти – 2-ОН-етинілестрадіол і 2-метоксіетинілестрадіол. 2-ОН-етинілестрадіол далі метаболізується до хімічно активних метаболітів.

Виведення.

Етинілестрадіол виводиться з плазми крові з періодом напіввиведення в середньому 29 годин (26–33 години); плазмовий кліренс варіюється в діапазоні 10–30 л/год. Виведення кон'югатів етинілестрадіолу і його метаболітів відбувається зі сечею і калом у співвідношенні 1:1.

Стан рівноваги.

Стан рівноваги досягається після 3–4 днів застосування, коли рівень етинілестрадіолу в сироватці крові на 20 % вищий, порівняно із застосуванням разової дози.

Клінічні характеристики.

Показання. Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не слід застосовувати при наявності хоча б одного зі станів чи захворювань, зазначених нижче. Якщо будь-яке із цих захворювань або станів виникає вперше під час застосування КПК, прийом КПК слід негайно припинити.

- Наявний тепер або в анамнезі венозний тромбоз (тромбоз глибоких вен, легенева емболія), з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування») або без них;
- наявний тепер або в анамнезі артеріальний тромбоз (наприклад, інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад, стенокардія або транзиторна ішемічна атака);
- гостре порушення мозкового кровообігу тепер або в анамнезі;

- мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- цукровий діабет із судинними порушеннями;
- тяжкий ступінь або наявність кількох факторів ризику венозного або артеріального тромбозу (див. розділ «Особливості застосування»);
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- тяжка дисліпопротеїнемія;
- офтальмологічні розлади судинного походження;
- спадкова або набута схильність до розвитку венозного або артеріального тромбозу, наприклад резистентність до активованого протеїну С, недостатність антитромбіну III, недостатність протеїну С, недостатність протеїну S, гіпергомоцистеїнемія, наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);
- панкреатит, який пов'язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією тепер, або в анамнезі;
- хвороби печінки в тяжкій формі тепер або в анамнезі, якщо показники функції печінки не повернулися у межі норми;
- діагностовані або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів;
- наявність пухлин печінки (доброякісних або злоякісних) тепер або в анамнезі;
- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології;
- вагітність або підозра на вагітність, період годування груддю;
- підвищена чутливість до діючих речовин левоноргестрелу та етинілестрадіолу або до будь-якої допоміжної речовини.

Три-Регол протипоказаний для одночасного застосування з лікарськими засобами, які містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір, дасабувір, глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Примітка: слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір, дасабувір, з рибавірином або без нього, глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір/воксилапревір може збільшити ризик підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Тому пацієнткам, які приймають Три-Регол, слід перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад, на

контрацептивні препарати, що містять тільки прогестаген, або негормональні методи) до початку терапії цими препаратами. Прийом лікарського засобу Три-Регол можна відновити через 2 тижні після завершення лікування цими схемами препаратів.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на Три-Регол.

Можлива взаємодія з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти, в результаті чого може збільшуватися кліренс статевих гормонів, що, в свою чергу, призведе до «проривної» кровотечі і/або втрати ефективності контрацептиву.

Терапія

Індукція ферментів може спостерігатися вже через кілька днів прийому. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів. Після відміни препарату індукція ферментів може тривати до 4 тижнів.

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції додатково до КПК. Бар'єрний метод контрацепції слід застосовувати протягом усього періоду лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування.

Якщо терапія препаратом – індуктором розпочинається у період застосування останніх таблеток КПК з поточної упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КПК слід розпочати одразу після закінчення таблеток у попередній упаковці, не роблячи перерву в прийомі таблеток.

Довгострокове лікування

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується застосовувати інший негормональний метод контрацепції.

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими науковими даними.

Діючі речовини, що збільшують кліренс КПК (зниження ефективності КПК через індукцію ферментів), наприклад:

Барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин, і препарати для лікування ВІЛ ритонавір, невірапін, ефавіренз, можливо також фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і рослинні лікарські засоби, що містять екстракт звіробію (*Hypericum perforatum*).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КПК

При одночасному застосуванні з КПК багато комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, в тому числі комбінації з інгібіторами протеази вірусу гепатиту С, можуть збільшувати або зменшувати концентрацію естрогенів або прогестерону у плазмі крові. Сукупний вплив таких змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

Тому для виявлення потенційних взаємодій та будь-яких інших рекомендацій слід ознайомитися з інформацією щодо медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС. При наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або інгібіторами нуклеозидної зворотної транскриптази.

Вплив препарату Три-Регол на інші лікарські засоби.

Пероральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм деяких інших активних речовин. Таким чином, їх концентрації в плазмі і тканинах можуть змінюватися.

Клінічні дані дозволяють припустити, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що призводить до незначного (наприклад, теофілін) або помірного (наприклад, тизанідин) підвищення їхніх концентрацій у плазмі крові.

Циклоспорин. Пероральні контрацептиви можуть пригнічувати печінковий метаболізм циклоспорину, що призводить до збільшення його побічних ефектів.

Ламотриджин. Було показано, що КПК індукує метаболізм ламотриджину, що призводило до субтерапевтичних концентрацій ламотриджину у плазмі крові.

Тролеандоміцин. Тролеандоміцин може збільшити ризик внутрішньопечінкового холестазу під час сумісного застосування з КПК.

Лабораторні дослідження.

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати окремих лабораторних аналізів, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, функції надниркових залоз та нирок; а також рівень транспортних білків плазми, таких як кортикостероїдз'язувальний глобулін і фракції ліпідів/ліпопротеїнів; показники вуглеводного обміну та показники згортання крові і фібринолізу. Зміни зазвичай відбуваються у межах нормальних значень лабораторних показників.

Особливості застосування.

Медичне обстеження/консультація

Перед початком або відновленням застосування лікарського засобу необхідно провести повне медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування, описані в цьому розділі. Також необхідне регулярне медичне обстеження оскільки під час застосування КПК можуть вперше виявитися протипоказання (наприклад, транзиторна ішемічна атака) або фактори ризику (наприклад особистий або сімейний анамнез тромбозу вен або артерій). Частота і характер медичного обстеження повинні ґрунтуватися на сучасних нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки. Медичне обстеження повинно включати вимірювання артеріального тиску, обстеження молочних залоз, живота, внутрішніх і зовнішніх статевих органів, включаючи цитологічний аналіз мазка.

Пацієнтки мають знати, що комбіновані пероральні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Особливі застереження

При наявності будь-яких захворювань/факторів ризику, зазначених нижче, слід оцінити сприятливі ефекти КПК і можливі ризики їх застосування у конкретної жінки та обговорити з нею відповідні користь і ризик до того, як вона прийме рішення про використання препарату. У разі першого прояву, погіршення або загострення будь-якого з цих захворювань або факторів ризику жінці слід проконсультуватися з лікарем. Потім лікар повинен прийняти рішення про переривання прийому КПК.

Циркуляторні розлади

Епідеміологічні дослідження показали, що частота виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які застосовують пероральні контрацептиви з низьким вмістом естрогенів (< 50 мкг етинілестрадіолу), становить 20–40 випадків на 100000 жінок на рік, але цей ризик залежить від кількості прогестагену. У жінок, які не застосовують КПК, даний ризик складає 5–10 випадків на 100000 жінок на рік.

Ризик ВТЕ досягає максимуму на першому році застосування пероральних контрацептивів. Він менший за ризик венозних тромбоемболічних захворювань, виявлених у період вагітності, що становить 60 випадків на 100000 вагітностей. Венозна тромбоемболія призводить до летального наслідку в 1–2 % випадків.

Загальний абсолютний ризик (захворюваність) розвитку ВТЕ у разі застосування КПК, які містять левоноргестрел і 30 мкг етинілестрадіолу, – 20 випадків на 100000 жінок на рік.

Епідеміологічні дослідження асоціювали застосування КПК з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії.

Вкрай рідко надходили повідомлення про тромбози інших кровоносних судин, наприклад печінкових, мезентеріальних, ниркових вен, мозкових вен, вен сітківки та артерій у жінок, які приймали протизаплідні таблетки.

Симптомами венозних чи артеріальних тромботичних/тромбоемболічних захворювань або розладу мозкового кровообігу можуть бути:

- одnobічний біль та/або набряк ніг;
- раптовий гострий біль у грудях, незалежно від того, чи поширюється він у ліву руку;
- раптова дихальна недостатність;
- раптовий кашель без видимих причин;
- будь-який незвичний, гострий або тривалий головний біль;
- раптова часткова або повна втрата зору;
- диплопія;
- нерозбірлива мова або афазія;
- вертиго;

- колапс із фокальним епілептичним нападом або без нього;
- слабкість або дуже сильне оніміння, яке раптово вражає одну сторону або одну частину тіла;
- розлади руху;
- «гострий живіт».

Ризик появи венозних тромбоемболічних ускладнень при застосуванні КПК зростає:

- з віком;
- при наявності таких ускладнень у родинному анамнезі (наприклад, венозна або артеріальна тромбоемболія у батьків або брата, сестри в молодому віці). Якщо є вроджена схильність до тромбоемболічних захворювань, жінці необхідно порадитися з фахівцем перед прийняттям рішення про застосування будь-якого КПК;
- при ожирінні (індекс маси тіла вище 30 кг/м²);
- при тривалій іммобілізації, тяжких операціях, операціях на нижніх кінцівках, тяжких травмах. У зв'язку з тим, що ризик тромбоемболічних захворювань зростає в післяопераційний період, пропонується припинити прийом препарату за 4 тижні до запланованої операції і розпочинати прийом через 2 тижні після повної ремобілізації хворої. Немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозного розширення вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку або прогресуванні венозного тромбозу.

Ризик появи артеріальних тромбоемболічних ускладнень та порушень мозкового кровообігу при застосуванні КПК зростає:

- з віком;
- при палінні (надмірне паління і вік понад 35 років є додатковими чинниками ризику);
- при дисліпопротеїнемії;
- при артеріальній гіпертензії;
- при мігрені;
- при захворюваннях клапанів серця;
- при миготливій аритмії (фібриляція передсердь).

У післяродовий період слід враховувати підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

До інших захворювань, які асоціюються з небажаними побічними реакціями з боку системи кровообігу, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічна запальна хвороба кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.

Збільшення частоти або тяжкості мігрені при застосуванні пероральних контрацептивів (що

може бути продромальним або цереброваскулярним явищем) може стати причиною для негайного припинення застосування препарату.

Біохімічні фактори, які можуть вказувати на вроджену чи набуту схильність до венозного або артеріального тромбозу, включають: резистентність до активованого протеїну С, гіпергомоцистеїнемію, дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінових антитіл, вовчакового антикоагулянту).

Немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозних вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку венозної тромбоемболії.

Оцінюючи користь/ризик, лікар повинен враховувати, що існують способи знизити ризик виникнення тромбозу, а також те, що ризик розвитку тромбозу при вагітності вище, ніж ризик, пов'язаний із застосуванням низькодозованих КПК (< 50 мкг етинілестрадіолу) .

Пухлини

Найбільш значним фактором ризику розвитку раку шийки матки у жінок є інфікування вірусом папіломи людини. Деякі епідеміологічні дослідження показали, що тривалий прийом комбінованих пероральних протизаплідних засобів підвищує цей ризик. Однак результати неоднозначні, оскільки не з'ясовано, якою мірою інші фактори впливають на отримані результати (наприклад, скринінг шийки матки, сексуальна поведінка).

Мета-аналіз даних 54 епідеміологічних досліджень вказує на деяке підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують або нещодавно застосовували КПК, у порівнянні з жінками, що ніколи не застосовували КПК, є незначним порівняно із загальним ризиком раку молочної залози. Ці результати досліджень не підтверджують причинно-наслідкового зв'язку.

Більша частота виявлення раку може бути обумовлена як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК, так і біологічною дією КПК або поєднанням обох факторів. У жінок, що використовують пероральні контрацептиви, рак молочної залози діагностується на більш ранній стадії порівняно з жінками, які не використовували КПК.

У рідкісних випадках у жінок, які застосовують КПК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини спричиняли небезпечну для життя внутрішньочеревну кровотечу. У разі виникнення сильного болю в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференціальній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки у жінок, які приймають КПК.

Інші стани

Депресивний настрій і депресія є відомими небажаними ефектами застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути тяжкою і є відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінкам слід порадити звернутися до свого лікаря у разі зміни настрою і депресивних симптомів, у тому числі невдовзі після початку лікування.

Жінки з гіпертригліцеридемією або з таким порушенням в сімейному анамнезі мають

підвищений ризик розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.

Незначне підвищення артеріального тиску спостерігалось у багатьох жінок, які приймали КПК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є поодиноким явищем. Якщо під час застосування КПК спостерігається значне підвищення артеріального тиску, лікар повинен негайно відмінити прийом КПК. У разі необхідності застосування КПК може бути продовжено, якщо за допомогою гіпотензивної терапії досягнуто нормальних значень артеріального тиску.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КПК, але їх зв'язок із застосуванням КПК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестаазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сіденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилити симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинення застосування КПК, доки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці, яка вперше виникла у період вагітності або попереднього застосування статевих стероїдних гормонів, застосування КПК слід припинити. Стероїди можуть погано метаболізуватися у пацієток з печінковою недостатністю.

Хоча КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим дозування для жінок з діабетом, які приймають низькодозовані КПК (що містять < 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні бути під постійним ретельним наглядом протягом усього періоду застосування КПК, особливо на початку лікування.

Повідомлялося про ускладнення хвороби Крона та виразкового коліту при застосуванні КПК.

У рідкісних випадках може розвинути хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінкам зі схильністю до хлоазми слід уникати прямих сонячних променів або ультрафіолетового випромінювання при прийомі КПК.

Жінки з гіперліпідемією, що вирішили застосовувати пероральні контрацептиви, повинні перебувати під ретельним наглядом.

Не слід приймати лікарські препарати рослинного походження, що містять звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), разом з лікарським засобом Три-Регол, оскільки існує ризик зниження концентрації діючих речовин лікарського засобу Три-Регол в плазмі крові і, як наслідок, зниження його ефективності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження ефективності

Ефективність КПК може бути знижена у разі пропуску прийому таблетки, розладів з боку шлунково-кишкового тракту (блювання або діареї) (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження контролю циклу

При застосуванні КПК можливі міжменструальні кровотечі (невеликі кров'янисті виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців застосування препарату. Тому оцінку будь-яких нерегулярних кровотеч слід проводити тільки після завершення періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

Якщо нерегулярні кровотечі продовжуються або трапляються після декількох регулярних циклів, необхідно розглянути питання про негормональні причини і провести відповідні діагностичні заходи для виключення злоякісних новоутворень або вагітності. Ці заходи можуть включати кюретаж. Після того, як негормональні причини будуть виключені, можливо розглянути застосування контрацептивів з більш високим вмістом гормонів.

У деяких жінок може не настати менструальна кровотеча під час звичайної перерви в прийомі КПК. Якщо КПК застосовували відповідно до розділу «Спосіб застосування та дози», то вагітність малоймовірна. Однак якщо вказівки розділу «Спосіб застосування та дози» перед першою відсутністю кровотечі відміни не були виконані або якщо менструальна кровотеча відсутня протягом двох циклів, то перед продовженням застосування КПК необхідно виключити вагітність.

Підвищення рівня АЛТ

Під час клінічних випробувань з пацієнтами, які отримували лікарські засоби для лікування інфекцій вірусного гепатиту С, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з рибавірином або без нього, було виявлено підвищення рівня трансамінази (АЛТ) більше ніж у 5 разів, вище верхньої межі норми. Це відбувалося зі значно більшою частотою у жінок, які використовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Підвищення рівня АЛТ також спостерігалось при застосуванні противірусних лікарських засобів, що містять глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить лактози моногідрат і сахарозу. Пацієнткам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози або фруктози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози або із сахарозо-ізомальтазною недостатністю не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Три-Регол протипоказаний для застосування у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо жінка вагітніє під час прийому таблеток, то подальший прийом слід негайно припинити.

Результати великої кількості епідеміологічних досліджень не виявили ні підвищеного ризику розвитку вроджених дефектів у дітей, народжених жінками, які використовували КПК до вагітності, ні тератогенної дії при ненавмисному прийомі протизаплідних таблеток на ранніх термінах вагітності.

Годування груддю.

Пероральні гормональні контрацептиви можуть впливати на лактацію, оскільки вони можуть знижувати кількість і змінювати склад грудного молока. Зважаючи на це, застосування комбінованих пероральних контрацептивів не рекомендується до припинення годування груддю. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболітів можуть проникати в грудне молоко. Ці кількості можуть мати вплив на дитину.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Лікарський засіб не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Як приймати Три-Регол

Всередину, в порядку, який вказаний на упаковці, приблизно в один і той самий час, по 1 таблетці на добу, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Три-Регол застосовувати щодня, по 1 таблетці на добу протягом 21 дня. Застосування таблеток з кожної наступної упаковки починають після 7-денної перерви, під час якої зазвичай відбувається кровотеча відміни. Ця кровотеча зазвичай починається на 2–3 день після прийому останньої таблетки з упаковки і може не припинитись до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

Як починати прийом лікарського засобу Три-Регол

Якщо гормональні контрацептиви не використовувались в попередньому місяці.

Прийом таблеток слід починати з 1 дня менструального циклу жінки (тобто з 1 дня менструації). Початок прийому Три-Реголу в 2–7-й дні також можливий, але протягом першого циклу рекомендується додатково використовувати негормональний метод контрацепції (такий як презервативи або сперміциди) протягом перших 7 днів приймання таблеток.

При переході з іншого комбінованого гормонального контрацептиву (комбінованого перорального контрацептиву, вагінального кільця або трансдермального пластиру)

Застосування лікарського засобу Три-Регол необхідно починати на наступний день після прийому останньої таблетки попереднього протизаплідного засобу (видалення трансдермального пластиру або вагінального кільця), але не пізніше наступного дня після перерви у прийманні таблетки (таблетки плацебо, перерви після видалення вагінального кільця або трансдермального пластиру) попереднього протизаплідного засобу.

При переході від препарату, який містить тільки прогестаген (низькодозований пероральний контрацептив, ін'єкція, імплантат або внутрішньоматковий протизаплідний засіб).

Перехід з низькодозованого перорального контрацептива може бути здійснений у будь-який день менструального циклу (з імплантата і внутрішньоматкового протизаплідного засобу – на наступний день після їх видалення, з ін'єкції – в день, коли повинна бути призначена наступна

ін'екція). У всіх випадках жінкам рекомендується додатково використовувати негормональний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання таблеток.

Після переривання вагітності у I триместрі

Застосування препарату слід розпочинати в той же день. В такому випадку додаткові методи контрацепції не вимагаються.

Після пологів або переривання вагітності у II триместрі вагітності

Щодо застосування у період годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Жінці, яка не годує груддю, прийом препарату слід розпочинати на 21–28 день після пологів або переривання вагітності в II триместрі вагітності, оскільки підвищується ризик розвитку тромбоемболічних розладів впродовж післяпологового періоду. Якщо жінка починає приймати таблетки пізніше, рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання таблеток. Якщо статевий акт уже відбувся, до початку прийому таблеток необхідно виключити вагітність або слід відкласти прийом таблеток до першої менструальної кровотечі.

Пропуск прийому таблетки

Якщо з часу планового прийому таблетки пройшло **менше 12 годин**, контрацептивний захист не знижується – таблетки слід приймати у звичайний час.

Якщо з часу планового прийому таблетки пройшло **більш ніж 12 годин**, контрацептивний захист може бути знижений.

У такому разі необхідно керуватися двома основними правилами:

- Перерва у прийманні таблеток ніколи не може перевищувати 7 днів.
- Адекватне пригнічення системи «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники» досягається безперервним прийманням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до вищевикладеного у повсякденному житті слід дотримуватися таких рекомендацій:

1-й тиждень

Остання пропущена таблетка повинна бути прийнята негайно після того, як жінка про це згадає, навіть якщо доведеться прийняти 2 таблетки одночасно. Далі прийом таблеток продовжується у звичному режимі. Крім того, впродовж наступних 7 днів додатково слід використовувати бар'єрні методи контрацепції (наприклад, презерватив). Якщо впродовж попередніх 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше прийомів таблеток пропущено і чим ближче пропуск до 7-денної перерви у застосуванні лікарського засобу, тим вищий ризик вагітності.

2-й тиждень

Остання пропущена таблетка повинна бути прийнята негайно після того, як жінка про це згадає, навіть якщо вона має прийняти 2 таблетки одночасно. Далі прийом таблеток

продовжується у звичному режимі. Якщо жінка правильно приймала таблетки впродовж 7 днів перед пропуском першої таблетки, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або у разі пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції впродовж 7 днів.

3-й тиждень

Існує ризик зниження контрацептивного захисту через майбутню 7-денну перерву в застосуванні лікарського засобу. Тому необхідно використовувати додаткові протизаплідні засоби, дотримуючись одного з наведених нижче варіантів, за умови правильного прийому таблеток впродовж 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого із запропонованих далі варіантів і використовувати додаткові бар'єрні методи контрацепції (наприклад, презерватив) протягом наступних 7 днів.

Остання пропущена таблетка повинна бути прийнята відразу ж, як жінка про це згадала, навіть якщо мають бути прийняті 2 таблетки одночасно. Далі прийом таблеток продовжується у звичному режимі. Таблетки з наступної упаковки пацієнтка повинна почати приймати наступного дня після прийому останньої таблетки з поточної упаковки, тобто паузи між застосуванням упаковок бути не повинно. Малоймовірно, що у жінки розпочнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому таблеток із другої упаковки, хоча можуть спостерігатися мажучі кров'яністі виділення або проривна кровотеча під час прийому таблеток.

Жінці можна також поради поради припинити прийом таблеток з поточної упаковки. У цьому разі пацієнтка повинна зробити перерву в застосуванні лікарського засобу тривалістю до 7 днів, включаючи ті дні, в які вона забула прийняти таблетки, а потім почати приймати таблетки з наступної упаковки.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і після цього у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час першої звичної перерви у застосуванні лікарського засобу, слід розглянути ймовірність вагітності.

У разі шлунково-кишкових розладів

У разі розвитку тяжких розладів з боку шлунково-кишкових тракту всмоктування діючих речовин може бути неповне, тому необхідно застосовувати додаткові методи контрацепції.

При блюванні або гострій діареї, які розвинулися протягом 3–4 годин після прийому таблетки, див розділ «Пропуск прийому таблетки».

Жінка повинна прийняти активну таблетку(ки) відповідного кольору (що містить діючі речовини) з іншої упаковки.

Як відстрочити або змитити кровотечу відміни

Для відстрочення менструальної кровотечі прийом таблеток Три-Регол з нової упаковки слід розпочати з таблеток темно-жовтого кольору (останньої фази) на наступний день після закінчення поточної упаковки, без паузи між ними. Відстрочити кровотечу можна на бажаний термін, доки всі таблетки темно-жовтого кольору з другої упаковки не закінчатся. Під час цього періоду може з'явитися проривна кровотеча або незначні кров'яністі виділення. Регулярний прийом препарату Три-Регол може бути відновлений після звичайної 7-добової перерви.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, перерву в застосуванні лікарського засобу скорочують на бажану кількість днів. Чим менша перерва у застосуванні препарату, тим імовірніше, що менструальноподібна кровотеча не виникне, а проривні кровотечі або мажучі кров'янисті виділення з'являтимуться під час приймання таблеток з наступної упаковки. Важливо підкреслити, що перерву в застосуванні лікарського засобу збільшувати не можна.

Діти. Лікарський засіб Три-Регол не призначений для застосування дітям до пубертатного віку.

Передозування.

Інформація про серйозну шкідливу дію лікарського засобу при передозуванні відсутня.

Симптоми: нудота, блювання і невелика вагінальна кровотеча у молодих дівчат.

Лікування: спеціального антидоту немає, лікування - симптоматичне.

Побічні реакції.

Найпоширеніші побічні реакції зазвичай не потребують припинення лікування та включають: депресію, зміну настрою, головний біль, нудоту, блювання, біль у животі, холелітіаз, акне, хлоазму, чутливість грудей, біль у грудях, метрорагію, збільшення ваги.

Частота побічних реакцій класифікується відповідно до MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]:

часті: $\geq 1/100$ – $< 1/10$;

нечасті: $\geq 1/1000$ – $< 1/100$;

поодинокі: $\geq 1/10000$ – $< 1/1000$;

рідкісні: $< 1/10000$;

частота невідома: не може бути оцінена за наявними даними.

Інфекції та паразитарні захворювання:

часті: вагініт, включаючи кандидоз.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти і поліпи):

нечасті: рак молочної залози;

рідкісні: аденома печінки, гепатоцелюлярна карцинома.

З боку імунної системи:

поодинокі: реакції гіперчутливості;

частота невідома: посилення симптомів спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

З боку обміну речовин і харчування:

нечасті: затримка рідини, підвищення або зниження апетиту;

поодинокі: порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемія;

рідкісні: загострення порфірії;

частота невідома: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія.

Психічні розлади:

часті: депресія, зміни настрою;

нечасті: зниження лібідо;

поодинокі: підвищення лібідо, зниження лібідо, втрата лібідо, нервозність;

частота невідома: дратівливість.

З боку нервової системи:

часті: головний біль;

нечасті: мігрень;

рідкісні: порушення мозкового кровообігу, хорея Сіденгама;

частота невідома: цереброваскулярні розлади, загострення епілепсії, запаморочення.

З боку органів зору:

поодинокі: непереносимість контактних лінз;

рідкісні: неврит зорового нерва, тромбоз артерії сітківки, порушення зору.

З боку органів слуху та рівноваги:

поодинокі: загальні захворювання вуха та органу рівноваги, отосклероз.

З боку серця:

рідкісні: інфаркт міокарда.

З боку судин:

нечасті: гіпертензія;

поодинокі: венозна тромбоемболія, ускладнення варикозної хвороби вен;

частота невідома: артеріальна тромбоемболія, емболія легеневої артерії, флебіт.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часті: нудота, біль у животі;

нечасті: блювання, діарея;

поодинокі: виразковий коліт, хвороба Крона;

рідкісні: панкреатит.

З боку печінки та жовчогінних шляхів:

часті: холелітіаз;

частота невідома: холестатична жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часті: акне, хлоазма;

нечасті: шкірні висипи, кропив'янка, гірсутизм, алопеція;

поодинокі: різні ураження шкіри (наприклад, ексудативна мультиформна еритема, вузлувата еритема);

частота невідома: гіпертрихоз, лущення шкіри.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:

рідкісні: системний червоний вовчак;

частота невідома: відчуття тяжкості в тілі.

З боку нирок і сечовивідних шляхів:

рідкісні: гемолітико-уремічний синдром.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз:

часті: біль у грудній клітці, набрякання молочних залоз, дисменорея, зміни у цервікальному ектопіоні і зміни секрету, менорагія;

нечасті: збільшення молочних залоз;

поодинокі: виділення з молочних залоз; вагінальні виділення;

частота невідома: аменорея; ановуляторні цикли, олігоменорея.

Дослідження:

часті: збільшення маси тіла;

поодинокі: зниження маси тіла, зниження рівня фолатів в сироватці крові.

Нижчезазначені серйозні побічні реакції були зареєстровані у жінок, які приймали комбіновані

протизаплідні засоби (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»):

- венозні тромбоемболічні ускладнення, наприклад тромбоз глибоких вен або вен таза чи емболія легеневої артерії;
- артеріальні тромбоемболічні ускладнення;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- захворювання шкіри і підшкірної клітковини; хвороба Крона, виразковий коліт, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденгама, гемолітико-уремічний синдром, холестаза, холестатична жовтяниця, хлоазма, вузлувата еритема.

Частота встановлення діагнозу раку молочної залози у жінок, які приймають КПК, дещо вища. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається зрідка, збільшення кількості випадків діагностування раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КПК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Взаємозв'язок із застосуванням КПК не встановлений (детально див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Препарат зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка. Комбі-упаковка: по 21 таблетці в блістері (6 таблеток рожевого кольору, 5 таблеток білого кольору, 10 таблеток темно-жовтого кольору); по 1 або 3 блістери разом з картонним футляром для зберігання блістера в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.