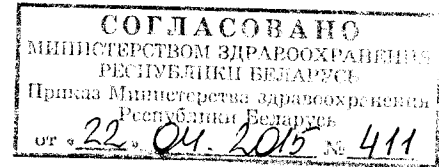


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата:
ТРИ-РЕГОЛ (TRI-REGOL)



Международное непатентованное название:
Этинилэстрадиол / Левоноргестрел (Ethinylestradiol / Levonorgestrel)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав

I. Таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: 30 мкг этинилэстрадиола и 50 мкг левоноргестрела.

Вспомогательные вещества: Ядро таблетки: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат (33 мг).

Оболочка: натрия кармеллоза, повидон, железа оксид красный (E172), кремния диоксид коллоидный безводный, макрогол 6000, коповидон, титана диоксид (E171), кальция карбонат, тальк, сахароза (22,013 мг).

II. Таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: 40 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг левоноргестрела.

Вспомогательные вещества: Ядро таблетки: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат (33 мг).

Оболочка: натрия кармеллоза, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, макрогол 6000, коповидон, титана диоксид (E171), кальция карбонат, тальк, сахароза (22,013 мг).

III. Таблетки, покрытые оболочкой, темно-желтого цвета

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела.

Вспомогательные вещества: Ядро таблетки: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат (33 мг).

Оболочка: натрия кармеллоза, повидон, железа оксид желтый (E172), кремния диоксид коллоидный безводный, макрогол 6000, коповидон, титана диоксид (E171), кальция карбонат, тальк, сахароза (22,013 мг).

Описание

I. Розовые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с глянцевой поверхностью. На изломе белого цвета.

II. Белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с глянцевой поверхностью. На изломе белого цвета.

III. Темно-желтые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с глянцевой поверхностью. На изломе белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гормональное противозачаточное средство для системного использования; Прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема.



Код АТХ: G03A B03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:

Комбинированные оральные контрацептивы подавляют синтез гонадотропинов. В дополнение к их первичному воздействию, т.е. подавлению овуляции, КОК оказывают и другие виды воздействия. Они включают изменение состава цервикальной слизи таким образом, что сперме трудно проникнуть сквозь нее; более того, влияние на продвижение яйцеклетки по фаллопиевой трубе и изменяют выстилку матки (эндометрия), что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Рвота и диарея снижают эффективность контрацепции и, поэтому, необходимо использовать другие (негормональные) методы контрацепции до следующего кровотечения отмены. Мягкие слабительные средства не влияют на эффективность контрацепции.

Фармакокинетика

Левоноргестрел

Всасывание

При приеме внутрь левоноргестрел быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет приблизительно 100% и левоноргестрел не подвергается пресистемному метаболизму.

Распределение

Большая часть левоноргестрела связывается с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) в плазме.

Биотрансформация

Метаболизм большей частью обусловлен восстановлением Δ^4 -3-оксо группы и гидроксильацией на позициях 2α , 1β и 16β , с последующей конъюгацией. Большинство метаболитов, циркулирующих в крови, являются сульфатами 3α , 5β -тетрагидро-левоноргестрела, при этом большей частью метаболиты выводятся в виде глюкуронидов. Кроме того, некоторое количество неизмененного левоноргестрела циркулирует в виде 17β -сульфата. Метаболический клиренс подвергается значительной изменчивости между пациентами, которую можно частично объяснить широкой вариабельностью концентраций левоноргестрела, наблюдаемой среди пациентов.

Выведение

Левоноргестрел выводится со средним значением $T_{1/2}$ приблизительно составляющим 36 часов в стационарном состоянии. Левоноргестрел и его метаболиты главным образом выводятся с мочой (40%-68%) и приблизительно 16%-48% – фекалиями.

Этинилэстрадиол

Всасывание

Этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается, а максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1,5 часа. После пресистемной конъюгации и пресистемного метаболизма, его абсолютная биодоступность достигает 60%. Площадь под кривой и C_{\max} могут со временем незначительно повышаться.

Распределение

Этинилэстрадиол на 98,8% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Биотрансформация

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. В результате гидролиза непосредственных конъюгатов этинилэстрадиола посредством флоры кишечника образуется этинилэстрадиол, подвергающийся обратному всасыванию, тем самым, образуя печёчно-кишечную рециркуляцию. Первичным путем метаболизма этинилэстрадиола является цитохром Р-450-опосредованная гидроксильация, при которой первичными метаболитами являются 2-ОН-этинилэстрадиол и 2-метокси-этинилэстрадиол. 2-ОН-этинилэстрадиол далее метаболизируется до химически химически-активных метаболитов.

Выведение

Этинилэстрадиол выводится из плазмы с $T_{1/2}$ приблизительно составляющим 29 часов (26-33 часа); клиренс плазмы находится в диапазоне 10-30 л/час. Выведение конъюгатов этинилэстрадиола и его метаболитов осуществляется с мочой и фекалиями (в отношении 1:1).

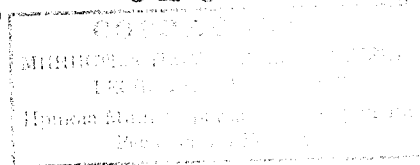
Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) не рекомендуется принимать при наличии заболеваний и патологических состояний, указанных ниже. При развитии таких заболеваний впервые во время использования КОК, прием препарата следует немедленно прекратить:

- венозный тромбоз в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, лёгочная эмболия) с факторами риска или без них (см. раздел „С осторожностью”);
- артериальный тромбоз в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда), или предшествующие заболевания (например, стенокардия и преходящее нарушение мозгового кровообращения);
- симптомы тромбоза в настоящее время или в анамнезе (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения - ПНМК, стенокардия);
- нарушение мозгового кровообращения в настоящее время или в анамнезе;
- тяжёлая степень или наличие множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза в настоящее время может также считаться противопоказанием (см. раздел „С осторожностью”);
- сердечно-сосудистые расстройства (например, кардиологические заболевания, пороки сердца, эпизоды аритмии);
- гипертоническая болезнь в тяжёлой форме;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- зрительные расстройства сосудистого происхождения;
- болезнь печени в тяжёлой форме, в настоящее время или в анамнезе, до полного восстановления функции печени;
- опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные);
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе;
- диагностированные гормон-зависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы) или подозрение на них;



- маточные кровотечения неизвестной этиологии;
- аменорея неуточненная;
- гиперчувствительность к активным ингредиентам или вспомогательным веществам, перечень которых представлен в разделе „Состав”.
- неконтролируемая артериальная гипертензия;

С осторожностью

При наличии каких-либо заболеваний/факторов риска, указанных ниже, следует оценить благоприятные эффекты и риск развития возможных осложнений от применения КОК у каждой конкретной женщины и обсудить с ней соответствующие пользу и риск до того, как она примет решение об использовании таких препаратов. В случае первого проявления, ухудшения или обострения любого из данных заболеваний или факторов риска, женщине следует проконсультироваться с врачом. Затем врач должен принять решение о прекращении приема КОК.

Нарушения кровообращения

Результаты эпидемиологических исследований показали, что частота проявления ВТЭ у пользователей пероральных контрацептивов с низким содержанием эстрогена (<50 мкг этинилэстрадиола) варьируется примерно от 20 до 40 случаев на 100000 женщин в год, но эта оценка риска меняется в зависимости от содержания прогестагена. Для сравнения это 5 - 10 случаев на 100000 женщин в год у женщин, не использовавших такие препараты. Использование любых комбинированных пероральных контрацептивов носит повышенный риск развития венозного тромбоза (ВТЭ) по сравнению с лицами, не принимающими данные препараты.

Избыточный риск развития ВТЭ является максимальным в течение первого года применения комбинированных пероральных контрацептивов. Указанный избыточный риск ниже риска развития ВТЭ, связанного с беременностью, который по оценкам составляет 60 случаев на 100000 беременностей. Смертельный исход в результате ВТЭ наблюдался в 1-2% случаев.

Общий абсолютный риск (частота проявления) ВТЭ в отношении левоноргестрел-содержащих комбинированных пероральных контрацептивов с 30 мкг этинилэстрадиола приблизительно составляет 20 случаев на 100000 женщин в год. Эпидемиологические исследования также ассоциировали использование комбинированных КОК с повышенным риском развития инфаркта миокарда, преходящего нарушения мозгового кровообращения и ишемического инсульта.

Крайне редко поступали сообщения о тромбозе других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных вен, вен и артерий сетчатки при применении противозачаточных таблеток. В настоящее время нет единого мнения о связи развития данных явлений с использованием гормональных противозачаточных средств.

Венозные или артериальных тромбозы / тромбозы могут проявляться следующими симптомами:

- необычная односторонняя боль и/или опухание ног;
- внезапная острая боль в груди, с распространением в левую руку или без такового;
- внезапная дыхательная недостаточность;
- внезапный кашель без видимых причин;
- любая непривычно, острая или продолжительная головная боль;
- внезапная частичная или полная потеря зрения;
- двоение в глазах;

- неразборчивая речь или афазия;
- головокружение;
- коллапс с фокальным эпилептическим припадком или без него;
- слабость или очень сильное внезапное онемение одну стороны или одной части тела;
- двигательные расстройства;
- „острый живот”.

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, принимающих КОК возрастает:

- с возрастом;
- при отягощённом семейном анамнезе (например, венозный тромбоэмболизм диагностированный у родных братьев и сестер или родителей в относительно раннем возрасте). При подозрении на наследственное предрасположение, женщине следует проконсультироваться со специалистом до принятия решения об использовании КОК;
- при продолжительной иммобилизации, обширных оперативных вмешательствах, операциях на нижних конечностях, или обширной травме. В этих случаях рекомендуется приостановить прием таблеток (по меньшей мере, за 4 недели в случае планового оперативного вмешательства) и не возобновлять курс приема ранее двух недель после полной ремобилизации;
- при ожирении (индекс массы тела превышает 30 кг/м²);
- нет единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии или прогрессировании венозного тромбоза.

Прием КОК ассоциирован с повышенным риском развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) или ишемического инсульта, который резко повышается при наличии других факторов риска, например, курения, высокого артериального давления и возраста (также см. выше). Данные явления происходят редко. Механизмы влияния препарата Три-Регол на риск развития ОИМ не исследовались.

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или развития нарушений мозгового кровообращения у лиц, принимавших КОК возрастает:

- с возрастом;
- при курении (женщинам старше 35 лет настоятельно рекомендуется прекратить курение при использовании КОК);
- при дислипотеинемии;
- при ожирении (индекс массы тела превышает 30 кг/м²);
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при наличии порока сердца;
- при фибрилляции предсердий;
- при отягощённом семейном анамнезе (например, венозный тромбоэмболизм диагностированный у родных братьев и сестер или родителей в относительно раннем возрасте). При подозрении на наследственную предрасположенность, женщине следует проконсультироваться со специалистом до принятия решения об использовании КОК.

Необходимо учитывать повышенный риск развития тромбоэмболизма в течение послеродового периода (см. раздел „Применение при беременности и период грудного вскармливания”).

Другие заболевания, ассоциируемые с сосудистыми осложнениями, включают сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (например, регионарный энтерит или язвенный колит) и серповидно-клеточную анемию.

С осторожностью препарат следует назначать, если в анамнезе есть упоминание эпилепсии. Фактором риска также является возраст женщин, принимающих Три-Регол, старше 40 лет. Такие пациентки требуют наблюдения.

Повышение частоты или степени тяжести мигрени во время приема КОК (что может являться явлением, предшествующим нарушению мозгового кровообращения) может стать причиной немедленного прекращения приема КОК.

Биохимические факторы, которые могут указывать на врожденную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включают резистентность к активированному протеину С (АПС), мутацию Лейдена, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт) и дислипидотеинемиию.

Опухоли

Повышенный риск развития рака шейки матки у лиц, долгое время принимавших пероральные противозачаточные средства был зарегистрирован в рамках некоторых эпидемиологических исследований, но из-за отягощающего воздействия полового поведения и иных факторов, таких как вирус папилломы человека (ВПЧ), эти данные носят противоречивый характер.

Результаты мета-анализа 54 эпидемиологических исследований показали, что существует незначительно повышенный относительный риск ($OR=1,24$) развития рака молочной железы, диагностируемого у женщин, использующих КОК. Избыточный риск постепенно снижался в течение 10 лет после прекращения приема КОК. Поскольку рак молочной железы редко диагностируется у женщин до 40 лет, избыточное количество диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих или принимавших в недавнее время КОК, является незначительным по сравнению с общим риском развития рака молочной железы. Данные, полученные в указанных исследованиях, не позволяют оценить причинно-следственную связь.

Наблюдаемая картина повышенного риска может являться результатом раннего диагноза рака молочной железы у пользователей КОК, биологических эффектов КОК или комбинации обоих факторов. Рак молочной железы, диагностируемый у женщин, принимающих данный препарат в течение длительного времени, по оценкам, является менее прогрессирующим, чем раковые заболевания, диагностированные у женщин, никогда не принимавших данный препарат.

В редких случаях, использование пероральных контрацептивов приводило к развитию доброкачественных опухолей печени. Крайне редко, пероральные контрацептивы были связаны с некоторыми формами злокачественных опухолей. В отдельных случаях, данные опухоли приводили к угрожающему жизни интраабдоминальному кровотечению. Необходимо учитывать опухоль печени при постановке дифференцированного диагноза при развитии острой боли в верхних отделах живота, увеличении печени или признаках интраабдоминального кровотечения у женщин, принимающих КОК.

Прочие заболевания

При диагностировании у женщины или наличии в семейном анамнезе гипертриглицеридемии, данный факт может являться фактором повышенного риска развития панкреатита при приеме КОК.

Необходимо наблюдение за женщинами, страдающими гиперлипидемией, если они выбрали КОК.

Сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимавших КОК, однако клинические значимые повышения отмечались редко. Только в данных редких случаях немедленное прекращение приема КОК было обосновано. Если, во время использования КОК при предрасполагающей гипертензии, постоянно повышающиеся уровни артериального давления или значительные повышения артериального давления не отвечают в достаточной степени на противогипертензивное лечение, прием КОК следует прекратить. В соответствующих случаях, использование КОК можно возобновить, если нормальные значения артериального давления могут быть достигнуты посредством гипотензивной терапии.

Хотя свидетельства связи с применением КОК являются неубедительными, поступали сообщения о развитии или обострении следующих заболеваний при беременности и при приеме КОК: желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом; камни в жёлчном пузыре; порфирии; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; малая хорея; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин, страдающих наследственным ангионевротическим отёком и принимающих эстрогены, они могут индуцировать или привести к обострению симптомов ангионевротического отёка.

Острые или хронические расстройства функции печени могут послужить причиной прекращения приема КОК до возвращения функции печени в нормальное состояние. Повторное проявление холестатической желтухи и/или зуда, связанного с холестаазом, развитие которых выявлено во время беременности или после использования половых стероидов, приводило к прерыванию приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать воздействие на периферическую резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, свидетельств необходимости изменять схему приема препарата у лиц, страдающих диабетом, использующих КОК в низких дозах, выявлено не было. Тем не менее, следует установить наблюдение за женщинами, страдающими диабетом, особенно на ранних этапах применения КОК.

Поступали сообщения об обострении регионарного энтерита и язвенного колита при использовании КОК.

В редких случаях может развиваться хлоазма, особенно у женщин с пятнами беременных в анамнезе. Женщинам со склонностью к хлоазме следует избегать прямых солнечных лучей или ультрафиолетового излучения при приеме КОК.

Женщинам, у которых в период приема КОК развилась тяжелая депрессия, следует прекратить использование данных препаратов и применять альтернативные методы контрацепции до тех пор, пока не будет оценена причинно-следственная связь симптомов депрессии с приемом КОК. За женщинами с большими депрессивными эпизодами в

анамнезе следует установить тщательное наблюдение, при возобновлении симптомов депрессии прием КОК следует прекратить.

Медицинское обследование / медицинская консультация

До начала приема или повторного назначения препарата, содержащего этинилэстрадиол /левоноргестрел, необходимо учесть общий анамнез пациента (включая семейный анамнез), а беременность должна быть исключена. Следует провести измерение артериального давления и провести обследование на предмет выявления противопоказаний (см. раздел „Противопоказания”) факторов риска см. раздел «С осторожностью». Женщине следует также рекомендовать внимательно прочитать инструкцию и выполнять приведенные указания. Частота и предмет обследований должны основываться на установленных клинических рекомендациях с рассмотрением каждого случая в отдельности.

Пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ инфекций (СПИДа) и других заболеваний, передаваемых половым путём.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в случае пропуска таблетки, рвоты или диареи (см. раздел „Способ применения и дозы”) или из-за сопутствующих лекарственных средств (см. раздел „Взаимодействие с другими лекарственными препаратами”).

Снижение контроля цикла

Как и в случае со всеми КОК, могут развиваться нерегулярные кровотечения (мажущие выделения или прорывное кровотечение), в особенности в течение первых месяцев использования. Поэтому, оценка любых нерегулярных кровотечений имеет смысл только по прошествии периода адаптации, продолжительностью около трех циклов.

При сохранении нерегулярных кровотечений или их развитии после предыдущих регулярных циклов, рекомендуется использование негормональных методов и проведение надлежащих мер диагностики для исключения злокачественного новообразования или беременности. Данные меры могут включать кюретаж.

У некоторых женщин кровотечение отмены может не проявиться во время периода без приема таблеток. Если прием КОК осуществлялся в соответствии с рекомендациями, описанными в разделе „Способ применения и дозы”, то вероятность беременности женщины мала.

Если прием КОК не осуществлялся в соответствии с рекомендациями до первого пропущенного кровотечения отмены или при пропуске двух кровотечений отмены, беременность должна быть исключена до продолжения приема КОК.

Препарат Три-Регол, таблетки, покрытые оболочкой, содержит лактозы моногидрат и сахарозу. Пациентам, страдающим редкими наследственными проблемами, связанными с непереносимостью галактозы, лактозы, или глюкозо-галактозной мальабсорбции или пациентам, страдающим редкими наследственными проблемами, связанными с непереносимостью фруктозы или сахарозо-изомальтазной недостаточностью, применять данный препарат не следует.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Этинилэстрадиол/левоноргестрел не показаны для применения во время беременности.

Если женщина беременеет во время приема таблеток, содержащих этинилэстрадиол /левоноргестрел, то дальнейший прием должен быть немедленно прекращен.

Тем не менее, результаты большого числа эпидемиологических исследований не выявили ни повышенного риска развития врождённых дефектов у детей, рожденных женщинами, использовавшими КОК до беременности, ни тератогенного действия при непреднамеренном приеме противозачаточных таблеток на ранних сроках беременности.

Лактация

На лактацию может оказать влияние прием противозачаточных таблеток, поскольку они способны снизить количество грудного молока и изменить его состав. Таким образом, применение комбинированных пероральных контрацептивов в общем случае не рекомендуется до отлучения ребенка от груди. Небольшие количества стероидных контрацептивов и/или их метаболитов могут экскретироваться в грудное молоко. Данные количества могут оказать воздействие на ребенка.

Способ применения и дозы

Способ применения

Препарат Три-Регол назначают ежедневно по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня. Каждую следующую упаковку начинают после 7-суточного перерыва, во время которого обычно происходит кровотечение отмены. Данное кровотечение может не прекратиться до срока начала приема следующей упаковки препарата Три-Регол.

Начало приема и надлежащая последовательность приема таблеток (сначала 6 таблеток розового цвета, затем 5 таблеток белого цвета, затем 10 таблеток темно-желтого цвета) указываются номерами и стрелками на упаковке. Дополнительные методы контрацепции не требуются.

Первый прием препарата Три-Регол:

Первую таблетку принимают в первый день менструального цикла. Первый день вашего цикла – день начала менструального кровотечения. Начало приема во 2-7-ой дни также приемлемо, но в течение первого цикла рекомендуется дополнительно использовать негормональный метод контрацепции (такой как презервативы или средства, разрушающие сперматозоиды) в течение первых семи дней приема таблеток. Кровотечение отмены обычно начинается со 2^{го} или 3^{его} дня после приема последней таблетки темно-желтого цвета и может не прекратиться до срока начала приема следующей упаковки препарата Три-Регол.

Последующие циклы:

Прием следующих 21 таблетки следует начать по окончании 7-суточного перерыва. Таким образом, последующие циклы будут начинаться в один и тот же день недели.

Переход с другого комбинированного перорального контрацептива:

Прием первой таблетки, покрытой оболочкой, Три-Регол следует начать на следующий день после того, как вы приняли последнюю активную (гормон-содержащую) таблетку из блистера предыдущего противозачаточного средства – но не позднее одного дня после обычного перерыва при использовании предыдущего комбинированного гормонального противозачаточного средства (или после приема последней таблетки плацебо из предыдущей упаковки).

Переход с препарата, содержащего только прогестаген (низкодозированный пероральный контрацептив, инъекция, имплантат или внутриматочное противозачаточное средство):

Переход с низкодозированного перорального контрацептива на препарат Три-Регол может быть осуществлен в любой день менструального цикла (с имплантата и внутриматочного

противозачаточного средства на следующий день после их удаления, с инъекции – в день, когда должна быть назначена следующая).

В этих случаях необходимо использование дополнительного метода контрацепции в первые семь суток приема таблеток.

После аборта в 1^{ой} триместр:

После аборта в 1^{ой} триместр беременности, прием перорального контрацептива можно начинать немедленно. Дополнительные методы контрацепции не требуются.

После родов или аборта во 2^{ой} триместр:

Пероральная контрацепция с применением препарата Три-Регол может быть назначена не кормящей женщине спустя 21-28 дней после влагалищного родоразрешения или аборта во втором триместре беременности. Если начало пероральной контрацепции с применением препарата Три-Регол происходит позже, то необходимо применение одного из барьерных методов в качестве дополнительного контрацептивного средства в течение первых 7 дней. Если половой акт уже произошел, до начала приема таблеток необходимо исключить беременность, или прием таблеток следует отложить до первого менструального кровотечения.

Лактация:

Информация по использованию в период лактации представлена в разделе „Применение при беременности и в период грудного вскармливания”

Особые обстоятельства, требующие использования дополнительных методов контрацепции:

Пропущенные таблетки:

При задержке в приеме препарата соответствующую таблетку необходимо принять сразу, как только это выяснилось. Если задержка составляет **менее 12 часов**, эффективность контрацептивного препарата не снижается и применение дополнительных методов контрацепции не требуется. Следующая таблетка принимается в обычное время.

При задержке, **превышающей 12 часов**, эффективность контрацепции может понизиться. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только она вспомнит, даже, если придется выпить две таблетки в один день. Затем ей следует принимать таблетки в обычное время. Следует применять дополнительные противозачаточные средства в течение следующих 7 дней приема таблеток. Если в текущей упаковке осталось менее 7 таблеток, следует начать прием таблеток из следующей упаковки сразу после приема последней таблетки из текущей упаковки; это означает, что паузы между упаковками быть не должно. В этом случае, кровотечение отмены не ожидается до окончания второй упаковки; тем не менее, возможно проявление мажущих выделений и прорывного кровотечения.

Если кровотечения отмены не произошло по окончании второй упаковки, следует исключить беременность до возобновления приема таблеток из следующей упаковки.

Рекомендация в случае расстройства желудочно-кишечного тракта

В случае развития тяжелых симптомов расстройства желудочно-кишечного тракта, всасывание активных ингредиентов может быть не полным и необходимо предусмотреть дополнительные меры контрацепции.

При рвоте или острой диарее, развившихся в течение 3 - 4 часов после приема таблетки, женщина должна следовать совету, описанному для случая с пропущенными таблетками.

Как задержать менструальное кровотечение

Для задержки менструального кровотечения прием таблеток Три-Регол из новой упаковки следует начать с таблеток темно-желтого цвета (последней фазы) на следующий день после окончания текущей упаковки, без паузы между ними. Длительность задержки менструального кровотечения зависит от количества потребленных таблеток темно-желтого цвета из второй упаковки. Во время данного периода может проявиться прорывное кровотечение или мажущие выделения. Регулярный прием препарата Три-Регол может быть возобновлен по прошествии обычного 7-суточного перерыва.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует принимать внутрь в порядке, указанном на упаковке примерно в одно и то же время, по одной таблетке в день, запивая при необходимости небольшим количеством жидкости.

Побочное действие

Сообщалось о следующих нежелательных эффектах при приеме этинилэстрадиола/ левоноргестрела:

Класс системы органов	Очень часто ≥1/10	Часто От ≥1/100 до <1/10	Нечасто От ≥1/1000 до <1/100	Редко От ≥1/10000 до <1/1000	Очень редко <1/10000
Инфекционные и паразитарные заболевания		Вагинит, Кандидоз			
Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая цисты и полипы)			Рак молочной железы		Гепатоклеточная карцинома, аденома печени
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактическая реакция, крапивница, ангионевротический отёк, гиперчувствительность	Обострение системной красной волчанки
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Задержка жидкости	Пониженный аппетит, повышенный аппетит	Нарушение толерантности к глюкозе, Гиперлипидемия, гипертриглицеридемия	Обострение порфирии
Нарушения психики		Смена настроения, депрессия, депрессивное настроение	Снижение полового влечения, повышение полового влечения		
Нарушения со стороны нервной системы	Мигрень, головная боль	Повышенная возбудимость, головокружение			Обострение хореи
Нарушения со стороны органа зрения				Непереносимость контактных линз	Неврит зрительного нерва*, тромбоз артерии

				Отосклероз	сетчатки
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия					
Нарушения со стороны сосудов			Гипертензия	Тромбоз, эмболия	Ухудшение варикоза, инфаркт миокарда
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, рвота, боли в области живота	Колики в животе, метеоризм, диарея		Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Холестати-ческая желтуха	Растворйство желчного пузыря, желчекаменная болезнь**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Угревая сыпь	Сыпь, крапивница, хлоазма (мелазма), гирсутизм, алопеция	Нодозная эритема, Полиморфная эритема	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					Гемолитико-уремический синдром
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Прорывное кровотечение, Мажущие выделения между менструациям и	Боли в области груди, болезненность молочных желёз, увеличение молочных желёз, секрет из молочных желёз, дисменорея, менструальные изменения, изменения эрозии и секрета из шейки матки, аменорея		Влагалищные выделения	
Исследования		Изменения секрета из шейки матки, снижение веса, увеличение веса		Снижение уровня фолата***	

*Неврит зрительного нерва может привести к частичной или полной потере зрения.

** Применение КОК может привести к ухудшению текущего заболевания желчного пузыря и ускорить развитие данного заболевания у ранее бессимптомных женщин.

*** Применение КОК может привести к снижению уровней фолата в сыворотке.

Поступали сообщения о следующих серьезных нежелательных явлениях у женщин, использующих КОК, подробная информация о которых представлена в разделе «С осторожностью»:

- Венозные тромбоэмболические осложнения.
- Артериальные тромбоэмболические осложнения.
- Гипертензия.
- Опухоли печени.
- Заболевания, которые могут развиваться или обостриться при приеме КОК, хотя свидетельства данного факта являются неубедительными, включают: регионарный энтерит, язвенный колит, эпилепсию, мигрень, эндометриоз, миому матки, порфирии, системную эритематозную волчанку, герпес беременных, малую хореею, гемолитико-уремический синдром, холестатическую желтуху.
- Хлоазма.
- Острые и хронические печеночные расстройства могут привести к прерыванию приема КОК до нормализации функции печени.

Частота постановки диагноза рака молочной железы немного выше среди пользователей КОК. Поскольку рак молочной железы редко диагностируют у женщин до 40 лет, избыточное количество диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих или принимавших в недавнее время КОК, является незначительным по сравнению с общим риском развития рака молочной железы. Причинно-следственная связь с КОК не выяснена. Более подробная информация представлена в разделах «Противопоказания» и «С осторожностью».

У женщин, страдающих наследственным ангионевротическим отеком и принимающих эстрогены, они могут индуцировать или привести к обострению симптомов ангионевротического отека.

Передозировка

Сообщение о серьезных нежелательных эффектах, развившихся в результате передозировки, даже при приеме значительного числа таблеток маленьким ребенком, получено не было. Симптомами, которые могут развиваться в результате передозировки, являются тошнота, рвота и у молодых девушек, незначительное маточное кровотечение. Тем не менее, если передозировка выяснена в течение 2-3 часов, и она является значительной, то желательно принять меры лечения, например, промывание желудка, может быть безопасным методом.

Антидотов не существует и лечение должно быть симптоматическим.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Взаимодействия между КОК и другими лекарственными препаратами могут привести к ухудшению эффективности контрацептивного средства и/или к прорывному кровотечению и/или к неэффективности данного метода контрацепции.

Женщинам, принимающим любые из этих препаратов, рекомендуется временно применять барьерный или иной метод контрацепции в дополнение к КОК. При приеме препаратов, индуцирующих ферменты печени, барьерный метод необходим к применению в течение всего курса лечения такими препаратами и в течение 28 дней после его завершения.

Женщинам, принимающим антибиотики (за исключением рифампицина и гризеофульвина), рекомендуется применять барьерный метод на период лечения антибиотиками и в течение 7 дней после его завершения.

Если сопутствующая медикаментозная терапия продолжается после окончания таблеток из упаковки КОК, следующую упаковку КОК следует начать без обычного перерыва.

Печёночный метаболизм: Взаимодействие с препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризефульвин и лекарственные средства из растительного сырья обычно на основе зверобоя обыкновенного (*Hypericum perforatum*)) приводит к повышенному клиренсу половых гормонов.

Кроме того, поступали сообщения, что ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин), а также их комбинации потенциально повышают печёночный метаболизм.

Кишечно-печёночная циркуляция: Некоторые клинические отчеты содержат информацию о том, что Кишечно-печёночная циркуляция эстрогенов может возрасти при назначении определенных антибиотиков (например, пенициллинов, тетрациклинов) в качестве сопутствующих лекарственных средств, что может привести к снижению концентраций этинилэстрадиола в сыворотке.

Тролеандомицин может повысить риск развития внутрипеченочного холестаза в сочетании с КОК.

Механизм действия, вероятно, основан на свойствах данных активных веществ индуцировать ферменты печени. Максимальное ферментативное действие обычно не наблюдается ранее 2-3 недель с начала лечения, но затем может сохраняться, по меньшей мере, в течение 4 недель после прекращения терапии. Кроме того, поступали сообщения о неэффективности методов контрацепции при сопутствующем назначении антибиотиков, таких как ампициллин и тетрациклины, хотя механизм действия не выяснен.

При краткосрочном использовании каких-либо активных веществ, индуцирующих ферменты, рекомендуется применение барьерного метода со времени начала приема сопутствующего активного вещества, в течение курса лечения и в течение четырех недель после его окончания. Женщинам, проходящим краткосрочное лечение такими антибиотиками, следует применять барьерный метод совместно с противозачаточными таблетками, т.е. в течение периода приема сопутствующего активного вещества и в течение семи дней после прекращения лечения. Если данные дополнительные меры не заканчиваются после окончания упаковки препарата Три-Регол, следующую упаковку следует начать без перерыва. В этом случае, кровотечение отмены не ожидается до окончания второй упаковки. Если у пациента не возникло кровотечения отмены по окончании второй упаковки, ей необходимо проконсультироваться с врачом для исключения возможности беременности.

При долгосрочном применении данных лекарственных средств, рекомендуется использование других методов контрацепции.

Лекарственные средства из растительного сырья на основе зверобоя обыкновенного (*Hypericum perforatum*) не рекомендуется назначать одновременно с данными препаратами поскольку это приводит к потенциальной снижению контрацептивного эффекта таблеток Три-Регол. Поступали сообщения о прорывных кровотечениях и незапланированной беременности. Данный факт обоснован индуцированием ферментов, метаболизирующих препарат посредством *Hypericum perforatum*. Индуцирующий эффект сохраняется, по меньшей мере, две недели по прекращении лечения зверобоем обыкновенным.

Пероральные контрацептивы могут вмешиваться в метаболизм других лекарственных средств. Поступали сообщения о повышенной концентрации циклоспорина в плазме при совместном назначении КОК.

У КОК выявлена способность индуцировать метаболизм ламотриджина, что приводило к субтерапевтическим концентрациям ламотриджина в плазме.

При одновременном применении с Три-Реголом аскорбиновая кислота и парацетамол (ацетаминофен) повышают концентрацию стероидов, ингибируя сульфатирование этинилэстрадиола в стенках ЖКТ, и тем самым увеличивают риск возникновения и степень выраженности побочных явлений.

Также при одновременном применении с Три-Реголом концентрацию стероидов повышают аторвастатин (увеличение AUC этинилэстрадиола на 20%), и препараты ингибирующие микросомальные ферменты в печени, например, имидазольные противогрибковые средства (флуконазол), индинавир и тролеандомицин, которые могут повышать риск развития холестаза при одновременном применении с комбинированными оральными контрацептивами.

Три-Регол может влиять на метаболизм других препаратов, ингибируя гепато-микросомальные ферменты, что приводит к повышению концентрации в плазме крови и тканях таких препаратов как диазепам и некоторые другие бензодиазепины, циклоспорин, теофиллин и глюкокортикоиды, или индуцируя печёночную глюкуронидацию, уменьшая при этом концентрации в плазме крови и тканях таких препаратов как клофибрат, парацетамол, морфин, лоразепам, а также некоторых других бензодиазепинов, и ламотриджина.

Потребность в инсулине или пероральных гипогликемических средствах может измениться.

Лабораторные исследования

Применение стероидных контрацептивов может повлиять на результаты определенных лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, функции надпочечной железы и почек; на уровни в плазме белков (носителей), например, кортикостероид-связывающего глобулина и липидной/липопротеиновой фракции; показатели углеводного обмена и показатели свёртывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не превышают лабораторных пределов нормы.

Примечание: Необходимо проконсультироваться с врачом до начала приема сопутствующих лекарственных средств для выявления потенциальных взаимодействий.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами

Этинилэстрадиол/левоноргестрел не оказывают влияния или оказывают незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Упаковка

Первичная упаковка: По 21 таблетке (6 таблеток Три-Регол I. + 5 таблеток Три-Регол II. + 10 таблеток Три-Регол III.), покрытых оболочкой, в каждом блистере.

Вторичная упаковка: 1 или 3 блистера в картонной коробке с приложенной инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Любой неиспользованный продукт или отходы должны утилизироваться в соответствии с местными требованиями.

Производитель:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru