

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

TRI-REGOL coated tablets

ТРИ-РЕГОЛ обвити таблетки



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRI-REGOL coated tablets
ТРИ-РЕГОЛ обвити таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

6 розови таблетки: всяка таблетка съдържа 50 микрограма levonorgestrel и 30 микрограма ethinylestradiol

5 бели таблетки: всяка таблетка съдържа 75 микрограма levonorgestrel и 40 микрограма ethinylestradiol

10 жълти таблетки: всяка таблетка съдържа 125 микрограма levonorgestrel и 30 микрограма ethinylestradiol

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13063/18.05.06	
696/09-05-06	Мерц

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки.

Розови, светли, двойноизпъкнали, кръгли таблетки

Бели, светли, двойноизпъкнали, кръгли таблетки

С цвят охра, светли, двойноизпъкнали, кръгли таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Орална контрацепция

4.2. Дозировка и начин на приложение

Как се приема Три-Регол?

Таблетките трябва да се приемат в реда, указан на опаковката, всеки ден приблизително по едно и също време. Приема се по една таблетка дневно в продължение на 21 последователни дни. Приемът на всяка следваща блистерна опаковка започва след 7-дневен интервал, през който таблетки не се приемат, като през този период обикновено настъпва отпадно кървене. Това отпадно кървене обичайно започва на 2-ия или 3-ия ден след приема на последната таблетка и може да не е завършило преди започването на следващата блистерна опаковка.

Как да се започне приемът на Три-Регол?

Когато не са приемани хормонални контрацептиви (в предишния месец)

Приемът на таблетките трябва да започне на първия ден от нормалния цикъл на жената (т.е. на първия ден от менструалното кървене). Възможно е приемът на таблетките да



започне на 2-5 ден, но през първия цикъл се препоръчва едновременното използване на бариерен контрацептивен метод през първите 7 дни.

Замяна на друг комбиниран хормонален контрацептив (комбинирани таблетки, спирала, трансдермален пластир):

Приемът на Три-Регол трябва да започне на другия ден след приема на последната активна таблетка от предишната блистерна опаковка контрацептивни таблетки (или след сваляне на трансдермалния пластир или спиралата), но не по-късно от деня последващ обичайния период без приложение на таблетки (т.е. плацебо период, период без приложение на пластир или спирала) настъпващ при прилагането на предишния контрацептив.

Замяна на контрацептивен метод, съдържащ само гестаген (таблетки, съдържащи само гестаген, инжекционен, импланти)

Пациентката може да премине от прием на таблетки съдържащи само гестаген на всеки един ден (от импланти в деня, в който импланта е отстранен или от инжекционен в деня, когато трябва да се постави следващата инжекция). Във всички тези случаи, пациентката трябва да бъде посъветвана да използва едновременно бариерен метод на контрацепция за първите 7 дни от приложението на таблетките.

След аборт в 1^{ва} триместър

Жената може да започне приема на таблетките веднага. В този случай, не е необходимо прилагането на допълнителни контрацептивни мерки.

След раждане или след аборт във 2^{ва} триместър

За употребата при кърмещи жени – виж раздел 4.6.

Жената трябва да бъде посъветвана да започне приема на 21-28 ден след раждането или след аборт във второто тримесечие, тъй като съществува повишен риск от развитие на тромбоемболизъм по време на след родовия период. Пациентката трябва да бъде посъветвана да използва едновременно бариерен контрацептивен метод през първите 7 дни от приложението на таблетките, ако приемът на таблетки започне по-късно. Ако междуременно е имало полов контакт, преди началото на приема на таблетките трябва да се изключи наличието на бременност или трябва да се изчака настъпването на първото менструално кървене.

Пропуснати таблетки

Ако е пропуснат прием на таблетка за по-малко от 12 часа, прилагане на допълнителна контрацепция не е необходимо и приемът на оставащите таблетки продължава в обичайното време.

Ако закъснението превишава 12 часа, контрацептивният ефект може да намалее. Решението за това как да се постъпи може да бъде ръководено от следните две основни правила:

- Приемът на таблетките никога не трябва да бъде прекъсван за повече от 7 дни.
- Седем дневен непрекъснат прием на таблетки е необходим за поддържане на адекватно подтискане на хипоталамо – хипофизо – яичниковата ос.

Следователно, в ежедневната практика могат да бъдат давани следните съвети:



Първа седмица

Пациентката трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро след като се сети за това, дори ако това означава, че трябва да приеме 2 таблетки по едно и също време. По нататък приемът на таблетките продължава в обичайното време. Тя трябва да използва едновременно и бариерен контрацептивен метод, напр. кондоми, за следващите 7 дни. При наличие на полови контакти през предшестващите 7 дни, трябва да се изключи възможна бременност. Рискът от бременност е по-голям, колкото повече са пропуснатите таблетки и особено, ако това се случи около обичайния период, в който не се приемат таблетки.

Втора седмица

Пациентката трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро след като се сети за това, дори ако това означава, че трябва да приеме 2 таблетки по едно и също време. По нататък приемът на таблетките продължава в обичайното време. При условие, че таблетките са приемани коректно по време на 7 дневния период до пропуснатата таблетка, не е необходимо да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки. Обаче, ако това не е така или ако е пропусната повече от 1 таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва друг контрацептивен метод за 7 дни.

Трета седмица

Съществува риск от контрацептивна недостатъчност дължаща се на периода, през който не се приемат таблетки. Следователно, не е необходимо прилагането на допълнителни контрацептивни мерки следвайки една от следните две алтернативи, при условие че всички таблетки са приемани коректно по време на 7-дневния период до пропуснатата таблетка. Обаче, ако това не е така, жената трябва да бъде посъветвана да следва първата от двете посочени по-долу алтернативи и да прилага едновременно друг контрацептивен метод през следващите 7 дни.

Пациентката трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро след като се сети за това, дори ако това означава че тя трябва да приеме 2 таблетки по едно и също време. По нататък приемът на таблетките продължава в обичайното време. Тя трябва да започне следващата блистерна опаковка веднага след като приеме последната таблетка от настоящата блистерна опаковка, т.е. без интервал между двете опаковки, в който да не се приемат таблетки. Не се очаква настъпване на отпадно кървене до приключване на втората блистерна опаковка, но може да се появи спотинг или пробивно кървене по време на дните, в които се приемат таблетките.

Жената може също да бъде посъветвана да преустанови приема на таблетките от настоящата блистерна опаковка. В този случай, тя трябва да спазва интервала, в който не се приемат таблетки за период от не повече от 7 дни, включително дните в които е пропуснала да приеме таблетки и след това да продължи с приема на таблетките от следващата блистерна опаковка.

Ако жената е пропуснала таблетки и не е настъпило отпадно кървене по време на първия нормален интервал, в който не се приемат таблетки, трябва да се изключи наличието на възможна бременност.

Предпазни мерки в случай на повръщане/диария



Ако се появи повръщане до 3-4 часа след приема на таблетката, абсорбцията може да не е завършила напълно. В този случай, трябва да бъдат следвани съветите отнасящи се до пропуснати таблетки (виж раздела по-горе). Диарията може да намали ефикасността посредством възпрепятстване на пълната абсорбция. Ако жената не желае да променя обичайния прием на таблетките, тя трябва да приеме необходимите допълнителни таблетка или таблетки от друга блистерна опаковка.

Как да отложите или изместите настъпването на цикъл

Жената трябва да продължи с приема на последните 10 жълти таблетки от втората опаковка Три-Регол, без интервал, в който не се приемат таблетки, за да отложи менструалното кървене. Ако иска да го отложи за повече от 10 дни, тя трябва да използва монофазен контрацептив с подобна или по-висока доза прогестаген. След като се постигне желаното отлагане, редовният прием на Три-Регол може да бъде възобновен след 7 дневен период, през който не се приемат таблетки.

За да измести настъпването на менструация за друг по-предпочитан ден от седмицата, жената може да бъде посъветвана да скъси предстоящия интервал, в който не се приемат таблетки, с толкова дни с колкото тя желае. Колкото по-къс е интервалът, толкова по-голяма е вероятността да няма отпадно кървене и може да доведе до настъпване на пробивно кървене или спотинг при приложението на втората блистерна опаковка. Важно е да се изтъкне, че периодът, през който не се приемат таблетки, не трябва да се удължава.

4.3. Противопоказания

- Оралните контрацептиви от комбиниран тип не трябва да се прилагат при наличието на следните състояния. Ако някое от тези състояния настъпи за първи път при употребата на орални контрацептиви, приемът им трябва да бъде преустановен незабавно:
 - венозен тромбоемболизъм или анамнестични данни за венозен тромбоемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм) с или без наличие на рискови фактори (виж раздел 4.4)
 - артериален тромбоемболизъм или анамнестични данни за артериален тромбоемболизъм, по-специално инфаркт на миокарда, мозъчносъдови нарушения (виж раздел 4.4)
 - налични или предшестващи продромални симптоми на тромбоза (напр. преходна мозъчна исхемия, ангина пекторис)
 - бременност или подозирана бременност (виж раздел 4.6)
 - Сърдечносъдови нарушения, напр. сърдечни заболявания, клапни нарушения, аритмии
 - Тежка хипертония
 - диабет, усложнен с микро или макро ангиопатия
 - зрителни смущения със съдов произход
 - злокачествен рак на гърдата
 - злокачествен карцином на ендометриума, наличие или съмнение за естроген-зависими неоплазми
 - сериозни или скорошни чернодробни нарушения, възстановяване на чернодробните функционални показатели до нормалните стойности



- наличие или анамнеза за доброкачествени или злокачествени чернодробни заболявания
- вагинални кръвотечения с неизяснен произход
- Анамнестични данни за мигрена с огнищни неврологични симптоми
- Свръхчувствителност към активните съставки или към някои от помощните вещества

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Медицински преглед/консултация

Преди започване или при подновяване на употребата на орални контрацептиви, трябва да се снесе пълна медицинска анамнеза и да се извърши медицински преглед във връзка с противопоказанията (виж раздел 4.3) и предупрежденията, и това трябва да се извършва повторно най-малко веднъж годишно при употребата на контрацептивни таблетки. Периодичната медицинска преценка е много важна, тъй като противопоказанията (напр. преходна мозъчна исхемия) или рисковите фактори (напр. анамнеза за венозна или артериална тромбоза) може да се проявят за първи път по време на употребата на орални контрацептиви. Честотата и характерът на тези прегледи трябва да се съобразят с индивидуалностите на жената, но основно включват измерване на кръвното налягане, гърди, корем и коремни органи, включително взимане на цитонамазка и провеждане на съответните лабораторни изследвания.

Жената трябва да бъде информирана, че контрацептивните таблетки не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и от други полово предавани заболявания.

Предупреждения

При наличие на някои от рисковите фактори изброени по-долу, трябва да се преценят предимствата при употребата на орални контрацептиви пред възможните рискове при всеки индивидуален случай и да бъдат дискутирани с пациентката, преди тя да реши дали да приема контрацептиви. При влошаване или при поява на някой от тези рискови фактори, жената трябва да се обърне към своя лекар. Той трябва да реши дали е необходимо да се преустанови употребата на контрацептивни таблетки.

Циркулаторни нарушения

Епидемиологични проучвания показват връзка между употребата на контрацептиви и повишения риск от развитие на артериална и венозна тромбоза и тромбоемболични заболявания, като инфаркт на миокарда, инсулт, тромбоза на дълбоките вени и белодробен емболизъм.

Приемът на таблетки трябва да се преустанови при появата на симптоми, показващи възможни усложнения: необичайно тежко главоболие, зрителни смущения, повишено кръвно налягане, клинични симптоми за тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм.

Прилагането на какъвто и да е комбиниран орален контрацептив е свързано с повишен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) в сравнение с неприлагането.



Приблизително, появата на ВТЕ, при прилагащи орални контрацептиви с ниско съдържание на естроген (по-малко от 50 микрограма ethinylestradiol), е до 4/100 000 жени годишно в сравнение с 0.5-1/10 000 жени годишно при неприлагащи. Въпреки това, появата на ВТЕ по време на употреба на орални контрацептиви е много по-ниска отколкото при бременност (т.е. 6/10 000 жени годишно). Смъртността при ВТЕ е 1-2 % от случаите.

Рядко се съобщава за тромбоза на други кръвоносни съдове като напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии при употребяващи орални контрацептиви. Няма единодушно мнение, дали появата на тези усложнения е свързана с употребата на контрацептиви.

Рискът от развитие на тромбоемболизъм (венозен и/ли артериален) се повишава с:

- Възраст
- Тютюнопушене (жени над 35 години трябва да бъдат предупредени да не пушат, ако желаят да използват комбинирани орални контрацептиви)
- наличие на наследствена предразположеност (напр. венозен или артериален тромбоемболизъм при близки родственици в сравнително млада възраст). В случай на подозирана наследствена предразположеност, жената трябва да бъде насочена към специалист преди да реши да използва контрацептиви.
- Затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m^2).
- Дислипипотеинемия
- Хипертония
- Клапна болест на сърцето
- Предсърдно трептене
- Продължително обездвижване, значителни хирургични интервенции, хирургични интервенции на долните крайници или тежка травма. В тези случаи се препоръчва прекратяване на лечението с орални контрацептиви (в случай на планова операция най-малко 4 седмици преди това) и лечението с контрацептивни таблетки не трябва да се възобновява до 2 седмици след пълно възстановяване на двигателната активност.

Няма единодушно мнение относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит за развитието на венозен тромбоемболизъм.

Повишеният риск за развитие на венозен тромбоемболизъм по време на следродовия период трябва да се вземе под внимание (за допълнителна информация относно "Бременност и кърмене" – виж раздел 4.6).

Други заболявания и състояния свързани с циркулаторни смущения включват захарен диабет, системен лупус еритематодес, хемолитично-уремичен синдром, хронично възпалително заболяване на червата (болест на Крон или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.

Повишаване на честотата или степента на мигрена (което може да предшества мозъчно съдова проява) по време на употребата на орални контрацептиви трябва да доведе до обмисляне на незабавно прекратяване приема на контрацептивни таблетки.



Биохимичните параметри показващи наследствена или придобита предразположеност за развитие на венозна или артериална тромбоза, включват активиран протеин С (APC) резистентност, хиперхомоцистеинемия, антитромбин III дефицит, протеин С дефицит, протеин S дефицит, антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупусен антикоагулант).

При преценка на ползата спрямо риска, лекарят трябва да вземе под внимание, че адекватното лечение на дадено състояние може да намали риска от развитие на тромбоза и също така, че рискът от развитие на тромбоза при бременност е по-висок в сравнение с употребата на контрацептиви.

Тумори

При някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от развитие на рак на шийката на матката при пациентки с продължителна употреба на контрацептиви, но все още не е ясно до каква степен това твърдение може да бъде повлияно от сексуалното поведение и от други фактори, като човешкия папилома вирус (HPV).

Рак на гърдата

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че при жени употребяващи контрацептиви има слабо повишен риск за диагностициране на рак на гърдата. Повишеният риск постепенно намалява през последващите 10 години след преустановяване на употребата на контрацептивни таблетки. Тъй като ракът на гърдата се среща рядко при жени под 40 годишна възраст, повишаването на броя на диагностицирани случаи с рак на гърдата при жени, които употребяват в момента или които са употребявали контрацептиви, е незначително в сравнение с риска за развитие на рак на гърдата по време на целия техен живот. Тези проучвания не предоставят доказателства за причинно-следствена връзка. Наблюдаваните случаи на повишен риск може да се дължат на по-ранното диагностициране на рака на гърдата при жени използващи контрацептивни таблетки, на биологичните ефекти на контрацептивите или на комбинация от двете. Диагностицираните случаи на рак на гърдата при пациентки прилагащи контрацептиви имат тенденция да са с клинично по-слабо напреднала форма в сравнение с диагностицираните случаи при непрлагащите контрацептивни таблетки.

Много рядко се съобщава за доброкачествени и дори по-рядко за злокачествени заболявания на черния дроб при използващи контрацептивни таблетки. В изолирани случаи тези злокачествени заболявания са довели до застрашаващи живота интра-абдоминални кръвоизливи. Заболяванията на черния дроб трябва да се вземат под внимание като диференциална диагноза при поява на остра болка в горната коремна област, при увеличен черен дроб (хепатомегалия) или при наличие на признаци за интра-абдоминален кръвоизлив при жени приемащи контрацептиви.

Други състояния

Жени с хипертриглицеридемия или с наследствена предразположеност за това състояние, могат да бъдат с повишен риск за развитие на панкреатит, когато приемат контрацептивни таблетки.

В случай на остра или хронична чернодробна недостатъчност, употребата на лекарството трябва да се преустанови до нормализиране стойностите на чернодробните показатели.



Половите хормони могат да бъдат недостатъчно добре метаболизирани при пациенти с увредена чернодробна функция.

Жени с хиперлипидемия трябва да бъдат стриктно наблюдавани, ако изберат да използват контрацептиви.

Макар да има съобщения за слабо повишаване на стойностите на артериалното налягане при голям брой жени приемащи контрацептивни таблетки, клинично значимо повишаване на налягането се среща рядко. Не е установена връзка между употребата на контрацептиви и клиничната проява на хипертония. Ако клинично персистираща хипертония се прояви по време на употребата на контрацептиви, лекарят трябва да преустанови лечението с контрацептивни таблетки и да започне лечение на хипертонията. Употребата на контрацептиви може да бъде възстановена, ако е уместно, при нормотензивни стойности достигнати в резултат на проведената антихипертензивна терапия.

Има съобщения за поява или влошаване на по-долу изброените състояния, както при бременност, така и при употребата на контрацептиви, но доказателствата за съществуваща причинно-следствена връзка са неубедителни: жълтеница и/или сърбеж дължащи се на холестаза; образуване на камъни в жлъчния мехур; порфирия; системен лупус еритематодес; хемолитично уремичен синдром; хорея на Sydenham; гестационен херпес; загуба на слух дължаща се на отосклероза.

Въпреки че, контрацептивните таблетки могат да повлияят периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма показания за необходимост от промяна на терапевтичния режим при диабетно болни използващи контрацептиви. Въпреки това, страдащите от диабет трябва да бъдат стриктно наблюдавани при употребата на контрацептиви.

Заболявания като болест на Крон и улцерозен колит се свързват с употребата на комбинирана орална контрацепция.

В някои случаи може да се появят кафеникави пигментации по кожата на лицето, особено при жени с анамнестични данни за хлоазма по време на бременността. Жени със склонност да развият това състояние трябва да избягват излагане на слънчева светлина или на ултравиолетова радиация, докато приемат контрацептивни таблетки.

Понижена ефикасност

Действието на оралните контрацептиви може да бъде понижено в случай на пропуснати таблетки, повръщане или съпътстващ прием на други лекарствени средства.

Понижен контрол на цикъла

При всички орални контрацептиви, особено през първия месец от приложението им, могат да настъпят нередовни кръвотечения (спотинг или пробивно кървене). Следователно, оценката на всяко нередовно кървене трябва да бъде направена след известен период на адаптиране, който е приблизително 3 цикъла.

Ако нередовните кръвотечения персistirат или настъпят след първоначалните няколко редовни цикъла, трябва да бъдат взети под внимание някои възможни причини и да се



проведат адекватни диагностични действия, за да бъдат изключени малигнени заболявания или бременност. Ако бъдат изключени нехормонални причини трябва да се вземе под внимание възможността за прием на орални контрацептиви с по-високо хормонално съдържание.

При някои жени не настъпва отпадно кървене през периода, в който не се приемат таблетки. Ако контрацептивните таблетки се приемат съобразно инструкциите (виж раздел 4.2), малко вероятно е жената да е бременна. Ако обаче таблетките не са приемани съобразно инструкциите, преди първото липсващо отпадно кървене, или ако две отпадни кръвотечения бъдат пропуснати, преди продължаване приема на контрацептиви трябва да се изключи евентуална бременност.

Жени, които са изпадали в тежка депресия при употребата на контрацептиви, трябва да преустановят приема и да бъдат посъветвани да използват алтернативен контрацептивен метод, докато бъде установено дали тези симптоми се дължат на употребата на орални контрацептивни средства. Жени, които в миналото са страдали от депресия трябва да бъдат стриктно наблюдавани и трябва да преустановят употребата на орални контрацептиви, ако симптомите на депресия се появят отново.

Растителни продукти съдържащи St John's wort (*Hypericum perforatum*) не трябва да се приемат, докато се прилага Три-Регол, поради съществуващ риск от понижаване на плазмената концентрация и намаляване на клиничните ефекти на Три-Регол (виж раздел 4.5).

Пациенти, с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Лапц, глюкозо-галактозна малабсорбция или с рядък наследствен проблем на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствените взаимодействия, които водят до повишаване на клирънса на половите хормони, могат да доведат до настъпване на отпадно кървене и контрацептивна недостатъчност. Това се наблюдава при прием на хидантоини, барбитурати, примидон, карбамазепин и рифампицин. Има също предположения за окскарбазепин, топирамат и гризеофулвин. Механизмът на това взаимодействие вероятно се основава на действието на чернодробен ензим, който предизвиква свойствата на тези активни съставки. Максималното ензимно действие обикновено не се наблюдава до 2-3 седмици от началото на терапията, но може да продължи за най-малко 4 седмици след прекратяване на лечението. Растителните продукти съдържащи St. John's wort (*Hypericum perforatum*) не трябва да се прилагат едновременно с това лекарство, тъй като може да доведат до загуба на контрацептивния ефект. Има съобщения за пробивно кървене и нежелана бременност. Причина за това е активирането на лекарство-метаболизиращия ензим от St. John's wort. Предизвиканият ефект може да продължи най-малко 2 седмици след края на лечението с St. John's wort.

Едновременната употреба на ритонавир също може да активира действието на чернодробния ензим и да има подобен негативен ефект върху контрацептивната ефикасност.



Жените, които приемат някои от по-горе изброените лекарства, трябва да използват едновременно и бариерен контрацептивен метод по време на лечението с тези лекарства и 28 дни след прекратяване на приема им. Ако едновременната употреба продължи и след свършване на контрацептивните таблетки от настоящата опаковка, жената трябва да бъде инструктирана да започне приема на следващата опаковка без да спазва обичайния период, през който не се приемат таблетки.

Има също съобщения за понижаване на контрацептивния ефект при прием на антибиотици като ампицилин и тетрациклини. Този механизъм на действие не е изяснен. Жени, които се лекуват за кратък период с по-горе споменатите антибиотици, едновременно с приложението на контрацептивните таблетки трябва да използват и бариерен метод на контрацепция т.е. през периода на съвместния прием на другата активна съставка и 7 дни след спиране приема на активната съставка.

Жените, при които се изисква дългосрочно прилагане на рифампицин или друг индуциращ лекарствен продукт, винаги трябва да бъдат съветвани да използват алтернативен нехормонален метод на контрацепция.

Три-Регол може да повиши плазмената концентрация на циклоспорин, вероятно посредством инхибиране на чернодробното елиминиране на циклоспорин. Бионаличността на трицикличните антидепресанти може да се повиши когато се прилагат едновременно с Три-Регол (повишен риск от токсичност).

Лабораторни тестове

Употребата на контрацептивни хормони може да повлияе върху резултатите на някои лабораторни тестове, в това число биохимичните параметри характеризиращи функцията на черния дроб, щитовидната жлеза, надбъбречната жлеза и бъбреците; плазмените нива на (транспортните)-протеини, напр. кортикостероид-свързания глобулин и липид/липопротеиновите фракции; параметрите на кардиохидратния метаболизъм и параметрите на коагулация и фибринолиза. Стойностите на промените обикновено остават в рамките на нормалните лабораторни граници.

4.6. Бременност и кърмене

Три-Регол е противопоказан при потвърдена или подозирана бременност (виж раздел 4.3). При настъпване на бременност по време на приема на Три-Регол, употребата му трябва да бъде прекратена незабавно.

Клинични данни за въздействието на лекарственото средство при бременност при ограничен брой случаи не показват странични действия на левоноргестрел върху плода.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега не показват нито завишен риск от вродени дефекти при деца родени от жени употребявали контрацептивни таблетки преди бременността, нито наличие на тератогенни или фетотоксични ефекти в случаи на непреднамерено въздействие върху плода на комбинация от естрогени и прогестагени.

Лактацията може да бъде повлияна от приема на контрацептиви, тъй като те могат да намалят количеството, както и да променят състава на майчиното мляко, поради това употребата на контрацептивни таблетки не може да бъде прекратена, докато кърмещата майка не спре окончателно да кърми детето си. Малки количества от контрацептивните хормони и/или техни метаболити могат да бъдат екскретирани в кърмата.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Три-Регол няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (>1/10) са нередовно кръвотечение, гадене, повишаване на теллото, напрежение в гърдите и главоболие. Те настъпват обикновено в началото на терапията и са преходни.

Органи и системи	Много често >1/10	Често >1/100, <1/10	Не често >1/1 000 <1/100	Рядко >1/10 000 <1/1 000	Много рядко <1/10 000
Неоплазмени процеси доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Рак на гърдата		Аденом на черния дроб Чернодробни неоплазми, злокачествени
Метаболизъм и хранителни нарушения				Хиперлипидемия	
Психиатрични разстройства		Депресия Промени в настроението	Намалено либидо Повишено либидо Загуба на либидо Нервност		
Нарушения в нервната система		Главоболие			Мозъчносъдов инцидент Хорея на Sydenham
Зрителни нарушения					Визуални смущения
Заболявания на ухото и лабиринта				Отосклероза	
Сърдечни смущения					Инфаркт на миокарда
Съдови промени			Хипертония	Венозен тромбоемболизъм	
Стомашно-чревни смущения		Гадене Повръщане		Улцерозен колит Болест на Крон	Панкреатит



Хепатобилиарни нарушения		Холелитиаза			
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Акне Хлоазма			
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкани					Системен лупус еритематодес
Заболявания на репродуктивната система и гърдите	Напрежение в гърдите	Метрорагия			
Като следствие		Повишаване на телото			

По-долу разгледаните нежелани лекарствени реакции (които не са изброени в горната таблица) са съобщени при жени използващи контрацептивни таблетки:

Органи и системи	Предпочитан термин (или термин от най-ниско ниво=*)
Заболявания на имунната система	Свърхчувствителност
Метаболизъм и хранителни нарушения	Задръжка на течности Хиперхолестеролемия Хипертриглицеридемия
Психиатрични разстройства	Раздразнителност
Нарушения в нервната система	Мозъчно-съдови нарушения Замаяност Влошаване* на епилептични пристъпи Мигрена
Зрителни нарушения	Смущения в роговицата при носене на контактни лещи*
Съдови промени	Артериален тромбоемболизъм Флебит
Хепатобилиарни нарушения	Холестатична жълтеница
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Еритема мултиформе Еритема нодозум Хипертрихоза Обрив Себорея
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкани	Чувство на тежест
Заболявания на репродуктивната система и гърдите	Аменорея Ановулационен синдром Заболявания на гърдите Болки в гърдите



	Олигоменорея Вагинален секрет
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Белодробен емболизъм

За сериозни лекарствени реакции при използващи орални контрацептиви виж раздел 4.4 “Специални предупреждения и специални препоръки при употреба”

4.9. Предозиране

Няма съобщения за сериозни странични ефекти при предозиране. Симптомите, които може да настъпят при предозиране са: Гадене, повръщане, а при млади момичета и слабо изразено вагинално кръвотечение. Не съществува антидот и последвалото лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гестагени и естрогени, секвентни препарати, левоноргестрел и естроген
АТС код: G 03 AB 03

Контрацептивният ефект на оралните контрацептиви се дължи на действието на различни фактори, най-важните от които са подтискане на овулацията и промени в лигавицата на шийката на матката и ендометриума. В допълнение, контрацептивните таблетки имат и други положителни ефекти при предпазване от бременност. Цикълът става по-редовен, често менструалното кървене е по-безболезнено и по-слабо. Последното може да се отрази в намаляване появата на железен дефицит. Също така е установено, че високите дози орални контрацептиви (50 µg ethinylestradiol) намаляват риска от фиброкистични промени в гърдите, яйчникови кисти, тазови инфекции, ектопична бременност, рак на ендометриума и яйчниците.

5.2. Фармакокинетични свойства

Левоноргестрел

Абсорбция

След перорално приложение на Три-Регол, левоноргестрел се абсорбира бързо и изцяло (бионаличността е приблизително 100 %) и не е подложен на „first-pass” метаболизъм.

Разпространение

Левоноргестрел е свързан до голяма степен с албумин и (SHBG) глобулин свързващите полови хормони в плазмата.

Метаболизъм



Метаболизмът се осъществява главно чрез редукция на Δ 4-3 – оксо групата и хидроксилиране на позиция 2 α , 1 β и 16 β , последвани от конюгация. По-голямата част от метаболитите циркулиращи в плазмата са сулфати на 3 α , 5 β -тетрахидро-левоноргестрел, докато при екскрецията основно място заемат глюкоронидите. Част от началния левоноргестрел също циркулира като 17 β -сулфат. Метаболитният клирънс проявява подчертана вариабилност, което може частично да обясни голямата вариабилност в концентрацията на левоноргестрел наблюдавана при пациентите.

Елиминация

Левоноргестрел се елиминира със средно време на полуживот от приблизително 36 часа в условия на "steady state". Левоноргестрел и неговите метаболити в по-голямата си част се екскретират чрез урината (40 % - 68 %) и приблизително 16 % - 48 % се екскретират чрез фекалиите.

Етинилестрадиол

Абсорбция

Етинилестрадиол се абсорбира бързо и изцяло. Максималната плазмена концентрация се достига след 1.5 часа. След системно свързване и „first-pass“ метаболизъм, абсолютната му бионаличност е 60 %. Зоната под кривата и C_{max} през цялото време могат слабо да се повишат.

Разпространение

98.8 % от етинилестрадиол е свързан с плазмените протеини, като свързването с албумин е почти пълно.

Метаболизъм

Етинилестрадиол претърпява системно свързване, както в тънкочревната лигавица, така и в черния дроб. Хидролизата на директно свързания етинилестрадиол посредством чревната флора води до отделяне на етинилестрадиол, който може да бъде ре-абсорбиран, и така да постъпи в чревно-чернодробната циркулация. Първоначалният метаболитен път на етинилестрадиол е посредством ензима цитохром P-450 хидролиза, при която началните метаболити са 2-ОН ЕЕ и 2-methoxy- ЕЕ. В последствие 2-ОН ЕЕ се метаболизира до химически реактивни метаболити.

Елиминация

Етинилестрадиол се отделя от плазмата с време на полуживот от приблизително 29 часа (26-33 часа), като плазменият клирънс варира от 10 до 30 l/час. Екскрецията на свързания етинилестрадиол и неговите метаболити се осъществява посредством урината и фекалиите (в съотношение 1:1).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на етинилестрадиол и левоноргестрел е ниска. Поради вече отбелязаните разновидности, предклиничните резултати са с ограничено предположение на стойностите при приложение на естрогени при хора.

При експериментални животни естрогените са проявили ембрионален ефект и при относително ниски дози; наблюдавани са малформации засягащи уrogenиталния тракт и феминизация при ембриони от мъжки пол. Левоноргестрел проявява ефект на



вирилизация при ембриони от женски пол. Проучвания върху токсичното действие върху репродуктивните функции при плъхове, мишки и зайци не разкриват тератогенност. Предклиничните данни основаващи се на проведените проучвания върху токсичността, генотоксичността и развитието на злокачествени заболявания, при повтарящи се дози, не разкриват наличен риск в частност при хора, освен този дискутиран в другите раздели на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Розова таблетка:

Сърцевина: colloidal anhydrous silica; magnesium stearate; talc; maize starch; lactose monohydrate;

Покритие: carmellose sodium; povidone K30; Macrogol; copovidone; calcium carbonate; sucrose; red iron oxide (E 172); titanium dioxide (E171).

Бяла таблетка:

Сърцевина: colloidal anhydrous silica; magnesium stearate; talc; maize starch; lactose monohydrate;

Покритие: carmellose sodium; povidone K30; Macrogol; copovidone; calcium carbonate; sucrose; titanium dioxide (E171).

Жълта таблетка:

Сърцевина: colloidal anhydrous silica; magnesium stearate; talc; maize starch; lactose monohydrate;

Покритие: carmellose sodium; povidone K30; Macrogol; copovidone; calcium carbonate; sucrose; yellow iron oxide (E 172); titanium dioxide (E171).

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални препоръки за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Алуминиев PVC/PVDC блистер.

Опаковка: 3 x 21 обвити таблетки



Всеки блистер съдържа 21 таблетки (6 розови таблетки, 5 бели таблетки и 10 жълти таблетки).

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Hungary

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010299

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

26.03.2001

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

25.06.2003

