

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕТО
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
2001-299
BG/MK/MK-45103
04-04-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Три-Регол обвити таблетки
Tri-Regol coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

6 розови таблетки: всяка таблетка съдържа 50 микрограма левоноргестрел (*levonorgestrel*) и 30 микрограма етинилестрадиол (*ethinylestradiol*)

5 бели таблетки: всяка таблетка съдържа 75 микрограма левоноргестрел (*levonorgestrel*) и 40 микрограма етинилестрадиол (*ethinylestradiol*)

10 жълти таблетки: всяка таблетка съдържа 125 микрограма левоноргестрел (*levonorgestrel*) и 30 микрограма етинилестрадиол (*ethinylestradiol*)

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат (33 mg) и захароза (22,013 mg) във всяка таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка.

Розови, светли, двойноизпъкнали, кръгли таблетки.

Бели, светли, двойноизпъкнали, кръгли таблетки.

С цвят охра, светли, двойноизпъкнали, кръгли таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

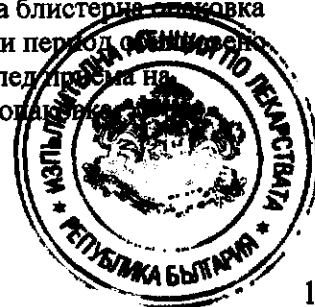
4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Как да приемате Три-Регол таблетки

Таблетките трябва да се приемат перорално в реда, указан на блистерната опаковка, всеки ден, приблизително по едно и също време с точност, колкото е необходимо. 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; през този период настъпва отпадно кървене. Отпадното кървене обикновено започва 2-3 дни след приема на последната таблетка и може да не е завършило преди да започне следващата опаковка.

Как да започнете употребата на Три-Регол таблетки



Когато не са приемани хормонални контрацептиви (в предишния месец)

Жената трябва да започне приема на таблетките на първия ден от нейния естествен цикъл (първи ден от нейното менструално кървене). Позволено е да се започне прием на Три-Регол на 2^{-ия}-7^{-ия} ден на менструацията, въпреки че се препоръчва нехормонален бариерен метод за контрол на раждаемостта (като кондоми и спермициди) през първите 7 дни от приема на таблетките.

Преминаване от друг комбиниран перорален контрацептив (КОК)

За предпочитане е приемът на Три-Регол да се започне в деня следващ обичайния период без приложение на таблетки или периода на прием на плацебо на предишните КОК.

Преминаване от метод за контрол на раждаемостта, съдържащ само прогестин (мини таблетки, инжекция, имплант)

Жената може да спре да използва мини таблетка във всеки един ден (преминаване от имплант: в деня, когато импланта е отстранен; преминаване от инжекция: в деня, когато трябва да се приложи следващата инжекция). Във всички случаи, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнително бариерен метод за контрол на раждаемостта през първите 7 дни на прием на таблетките.

След аборт в първия триместър на бременността

Жените могат да започнат прием на таблетките веднага. След започване прием на таблетките, не са необходими допълнителни мерки за контрацепция.

След раждане или след аборт във 2^{-ия} триместър

За употребата при кърмещи жени – вж. точка 4.6.

Жените, които не кърмят, трябва да бъдат посъветвани да започват прием на таблетките 28 дни след раждането или аборта във 2^{-ия} триместър. Жената трябва да бъде посъветвана също да използва бариерен метод за контрацепция през първите 7 дни на прием на таблетките. В този случай, ако вече жената е имала полов акт, трябва да бъде изключена бременност, преди да бъде започнат прием на таблетките или жената трябва да изчака първата менструация.

Какво да се прави при пропуснати таблетки

Контрацептивната защита може да бъде намалена при пропуснати таблетки, особено ако е пропусната таблетка, която удължава периода без прием на таблетки.

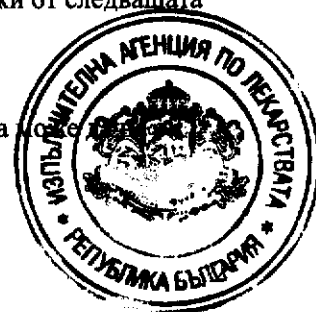
За да бъде сигурно, че жената няма да **закъснее повече от 12 часа** да приеме таблетка, тя трябва да приеме таблетка възможно най-скоро след като си спомни, като следващата таблетка трябва да се приеме в обичайното време за прием.

Ако приемът **закъснее с повече от 12 часа**, контрацептивният ефект може да намалее.

- Жената трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага след като си спомни, дори това да означава да приеме две таблетки в един и същи ден. После трябва да продължи да приема таблетките в обичайното време. Допълнително, трябва да се използва бариерен метод като кондом през следващите 7 дни.
- Ако тези 7 дни са след приема на последната таблетка от опаковката, следващата опаковка трябва да бъде започната веднага след като използваната опаковка свърши, като не трябва да има прекъсване между двете опаковки. Това предпазва от удължено време без прием на таблетки, като по този начин се понижава рискът от пропусната овулация. Малко вероятно е жената да има отпадно кървене преди да свърши втората опаковка, но може да се появи зацапващо или пробивно кървене по време на приема на таблетките.
- При жена, която няма отпадно кървене след като свърши втората опаковка, възможността за бременност трябва да бъде изключена преди да бъде започнат прием на таблетки от следващата опаковка.

В случай на стомашно-чревни нарушения

В случай на тежки стомашно-чревни смущения, абсорбцията на активните вещества може да бъде намалена и трябва да се вземат допълнителни контрацептивни мерки.



Ако има повръщане или тежка диария в рамките на 3-4 часа след приема на таблетката, жената трябва да приложи съветите относно пропуснати таблетки, както е описано в точка „Какво да се прави при пропуснати таблетки“. Жената трябва да приеме правилно оцветената активна таблетка(и) от друга опаковка.

Как да се отложи менструация

За да се отложи месечния цикъл, жената трябва да продължи да приема таблетките от последната активна фаза (таблетки в цвят охра) от друга опаковка Три-Регол като пропусне периода без прием на таблетки. Периодът трябва да бъде удължен толкова дълго, колкото жената желае, докато приеме всички таблетки в цвят охра. При удължаване на месечния цикъл, жената може да получи пробивно кървене или зацапване.

Редовният прием на Три-Регол може да бъде възобновен след обичайното прекъсване на прием на таблетки от 7 дни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3. Противопоказания

Пероралните контрацептивни средства не трябва да се прилагат при жени с някое от следните състояния. Ако някое от тях се появи за първи път по време на приложението на КОК, използването на продукта трябва незабавно да се преустанови.

- Наличие или анамнеза за венозна или артериална тромбоза/тромбоемболично събитие (като тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм, миокарден инфаркт) или мозъчно-съдов инцидент;
- Наличие или анамнеза за продромални симптоми на тромбоза (напр. преходен исхемичен пристъп, ангина пекторис);
- Анамнеза за мигрена с огнищни неврологични симптоми;
- Захарен диабет със съдови симптоми;
- Наличие на тежки или многократни рискови фактори за венозна или артериална тромбоза също може да представляват противопоказание (вж. точка 4.4);
- Тежка хипертония;
- Тежка дислипотеинемия;
- Зрителни смущения със съдов произход;
- Наследено или придобито предразположение за венозна или артериална тромбоза като резистентност към активиран протеин С (APC-resistance), дефицит на антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупусен антикоагулант);
- Панкреатит или анамнеза, ако е свързан с тежка хипертриглицеридемия;
- Панкреатит или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, при което стойностите на чернодробните функционални показатели не са в норма продължително време;
- Известни или подозирани злокачествени заболявания, повлияни от полови стероиди (напр. на половите органи или гърдите);
- Наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени);
- Необичайни вагинални кръвотечения с неизяснен произход;
- Свръхчувствителност към активните вещества левоноргестрел, етинилестрадиол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата на Три-Регол е противопоказана едновременно с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир и дазабувир (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарски преглед/консултация



Преди започването или продължаването след период на прекъсване на Три-Регол, както и на определени интервали, е необходимо да се направи лекарски преглед относно противопоказанията (точка 4.3) и предупрежденията (точка 4.4). Важно е също да се провеждат и периодични прегледи, тъй като противопоказанията (като преходна исхемична атака) или рискови фактори (като наследствена венозна или артериална тромбоза) могат да се появят за първи път по време на употреба на КОК. Честотата и вида на прегледите трябва да се основава на установените практически ръководства и да се коригират спрямо отделната жена, като трябва да включват кръвно налягане, преглед на гърдите, корема и на малкия таз, включително цитоскопия на шийката на матката.

Жените трябва да бъдат предупреждени, че КОК не предпазват от инфектиране с HIV (СПИН) и други болести, предавани по полов път.

Предупреждения

Ако някое от посочените по-долу състояния/рискови фактори е налице, трябва да се прецени съотношението между ползите и възможния риск от използване на КОК и да се обсъди с жената, преди тя да реши да започне употребата му. В случай, че настъпи влошаване, обостряне на някое от тези състояния или рискови фактори, или те се появят за първи път, жената трябва да се обърне към своя лекар. Лекарят трябва да реши дали е необходимо да се преустанови приема на КОК.

Циркулаторни нарушения

Епидемиологични проучвания показват, че честотата на ВТЕ при употребяващи перорални контрацептиви с ниски дози естроген (<50 microgram етинилестрадиол), варира от около 20 до 40 случая на 100 000 жени годишно, но оценката на този риск варира според прогестогена. Това се съпоставя спрямо 5 до 10 случая на 100 000 жени годишно, които не са прилагали такава контрацепция.

Повишеният риск от ВТЕ е най-висок през първата година, когато жената някога използва комбиниран орален контрацептив. Този повишен риск е по-малък в сравнение с риска от ВТЕ, свързан с бременността. Честотата на ВТЕ, свързана с бременността се оценява като 60 случая на 100 000 бременности. Смъртността при ВТЕ е 1-2% от случаите.

Общият абсолютен риск (честота) на ВТЕ за левоноргестрел-съдържащи комбинирани орални контрацептиви с 30 microgram етинилестрадиол е приблизително 20 случая на 100 000 жени-години употреба. Епидемиологични проучвания също така свързват употребата на КОК с повишен риск от артериална тромбоза и тромбоемболично заболяване като миокарден инфаркт, инсулт, дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм.

Изключително рядко при използване на контрацептивни таблетки е съобщавана тромбоза на други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни, мозъчни или ретинални вени и артерии. Няма единно мнение доколко появата на тези събития е свързано с употребата на хормонални контрацептиви.

Симптоми на венозен или артериален тромботичен/тромбоемболичен инцидент или на мозъчно-съдов инцидент, могат да включват:

- едностранна болка и/или оток в долен крайник;
- внезапна силна болка в гърдите с или без разпространение към лява ръка;
- внезапна поява на задух;
- внезапно започнала кашлица;
- всяко необичайно, силно и продължително главоболие;
- внезапна частична или пълна загуба на зрение;
- диплопия;
- нарушен говор или афазия;
- световъртеж;
- колапс с или без огнищни гърчове;



- слабост или силно проявено обездвижване, засягащо една страна или една част на тялото
- моторни смущения;
- "остър" корем.

Рискът от венозен тромбоемболизъм като усложнение при използващите КОК се повишава с:

- напредване на възрастта;
- фамилна обремененост (венозен или артериален тромбоемболизъм, дори при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се консултира със специалист преди да реши да използва каквито и да е КОК;
- затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m^2);
- продължително обездвижване, големи оперативни интервенции, операции на краката или масивни травми. В тези случаи е препоръчително да се прекрати употребата на таблетката (в случай на планирана операция, поне четири седмици преди датата на операцията) и да не започва по-рано от две седмици след пълното възстановяване на подвижността;
- няма общо мнение относно възможната роля на разширените вени и повърхностния тромбофлебит в началото на прогресирането на венозна тромбоза.

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или съдово-мозъчни инциденти при използващи КОК се повишава с:

- напредване на възрастта;
- тютюнопушене (ако сте редовен пушач рискът се повишава допълнително, особено при жени на възраст над 35 години);
- дислипопропротеинемия;
- хипертония;
- мигрена;
- заболяване на сърдечните клапи;
- предсърдно мъждене.

Трябва да се има предвид повишеният риск за тромбоемболизъм през послеродовия период (за допълнителна информация вж. точка 4.6).

Други медицински състояния, които се свързват с нежелани реакции на съдовата система, включват захарен диабет, системен лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром и хронично чревно възпаление (болест на Крон или улцерозен колит) и съповидно-клетъчна анемия.

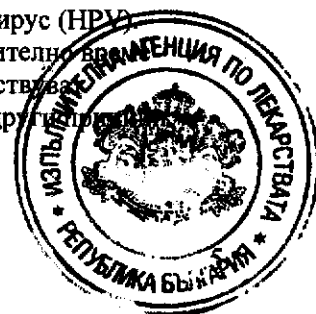
Повишената честота или тежест на мигрена при приложение на КОК (която може да е продромално явление за мозъчно-съдов събитие) може да бъде причина за незабавно прекратяване на КОК.

Биохимични фактори 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).

Когато се прави оценка на ползата спрямо риска, лекарят трябва да вземе предвид, че подходящото лечение на дадено състояние може да понижи риска, свързан с тромбоза, както и че рискът, свързан с бременност е по-висок в сравнение с този при прием на ниски дози КОК (<50 микрограма етенилестрадиол).

Тумори

Най-важният риск за рак на шийката на матката е инфекция с човешкия папилома вирус (HPV). Повишен риск от рак на шийката на матката при жени, които употребяват продължително време КОК, е съобщаван в някои епидемиологични изследвания, но продължават да съществуват противоречиви мнения относно степента до която подобни находки са резултат от други фактори.



като изследване на шийката на матката и сексуално поведение, включително използване на бариерни методи.

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има леко повишен относителен риск ($RR=1,24$) от диагностициран рак на гърдата при жени, които понастоящем използват КОК. Повишеният риск постепенно изчезва в продължение на 10 години след спиране на употребата на КОК. Тъй като ракът на гърдата се среща рядко при жени на възраст под 40 години, повишеният брой диагностициран рак на гърдата при жени, използвали или в момента използващи КОК е малък по отношение на общия риск от карцином на гърдата. Тези проучвания не дават данни за наличие на причинно-следствена връзка.

Наблюдаваният модел на повишен риск най-вероятно се дължи на по-ранната диагноза на карцином на гърдата при използващите КОК, биологичния ефект на КОК или комбинация от двете. Карциномът на гърдата, диагностициран при употребяващите някога КОК, е по-слабо изразен от клинична гледна точка отколкото карциномите, диагностицирани при индивиди, които никога не са употребявали КОК.

В редки случаи при употребяващите КОК са съобщавани доброкачествени чернодробни тумори, а още по-рядко и злокачествени чернодробни тумори. В изолирани случаи тези тумори са довели до живото-застрашаващи коремни кръвоизливи. Чернодробен тумор трябва да се има предвид в диференциално-диагностичен план при силна болка в горните етажи на корема, уголемяване на черния дроб или белези на коремна кръвоизлив при жени, приемащи КОК.

Други състояния

Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

При жени с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за такава може да има повишен риск за панкреатит при употреба на КОК.

Въпреки че при много жени, които използват КОК се съобщава за слабо повишение на артериалното налягане, случаите на клинично значимо повишение са редки. Ако има постоянна клинична хипертония, която се е развила по време на употребата на КОК, лекарят трябва да прекрати приема на КОК и да започне лечение на хипертонията. Когато се сметне за удачно, употребата на КОК може да се възобнови, ако се достигнат нормотензивни стойности с антихипертензивна терапия.

Има съобщения за възникване или влошаване на следните състояния както при бременност, така и при употреба на КОК, но доказателствата за връзка с КОК не са убедителни: жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестаза; холелитиаза; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Сиденхам; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.

Екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на ангионевротичен оток, особено при жени с наследствен ангионевротичен оток.

Остра или хронична чернодробна дисфункция може да наложи преустановяване на КОК, докато чернодробните функционални изследвания се нормализират. Повторната поява на холестатична жълтеница, която се е появила за първи път при бременност или предишна употреба на половин стероидни хормони, налага прекратяване на приложението на КОК.

Въпреки, че се счита, че КОК може да повлияе периферната инсулинова резистентност и инсулинов толеранс, няма индикации, че е необходимо да се промени терапевтичната схема при жени с диабет.



използващи ниски дози КОК (<50 microgram етинилестрадиол). Въпреки това, жените с диабет трябва да се проследяват внимателно по време на употреба на КОК.

Има съобщения за влошаване на болест на Крон и улцеративен колит при употребата на КОК.

Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма при бременност. Жените със склонност към хлоазма трябва да избягват излагането на слънце или ултравиолетова светлина, докато приемат КОК.

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*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 (вж. точка 4.5).

Понижена ефикасност

Ефикасността на КОК може да бъде намалена в случаите на пропуснати таблетки, стомашно-чревни нарушения (повръщане или диария) (вж. точка 4.2) или едновременен прием на лекарства (вж. точка 4.5).

Понижен контрол на цикъла

При всички КОК, особено през първия месец от употребата им, могат да настъпят нередовни кръвотечения (зацапване или пробивно кървене). Поради това оценката на каквито и да е нередовни кръвотечения има смисъл едва след интервал на адаптация от около три цикъла.

Ако нарушенията персистират или се появят след редовни цикли, тогава трябва да се има предвид нехормонални причини и да се предприемат необходимите диагностични изследвания, за да се изключи злокачествено заболяване или бременност. Това може да включва и кюретаж. Ако се изключат нехормонални причини, може да се обмисли прилагане на КОК с по-голямо съдържание на хормони.

При някои жени може да не се появи кървене през периода без прием на таблетки. Ако КОК се приемат според указанията, описани в точка 4.2, малко вероятно е жената да забременее. Ако КОК, обаче, не са прилагани съгласно тези указания преди първото пропуснато менструално кървене или ако се пропусне два пъти менструално кървене, трябва да се изключи бременност преди да се продължи с употребата на КОК.

Повишаване на АЛТ

В клинични изпитвания при пациенти, приемащи лечение срещу инфекция с хепатит С (HCV) с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир и дазабувир, с или без рибавирин, нивата на трансаминаза (АЛТ) са били повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) значително по-често при жени, използващи лекарства с етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.5).

Помощно вещество

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция или пациенти, с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Трябва да се направи справка с продуктовата информация на съпътстващите лекарства, за да се установят потенциалните взаимодействия.



Фармакодинамични взаимодействия

При едновременната употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дазабувир, с или без рибавирин, може да се повиши рискът от увеличаване на АЛТ (вж. точки 4.3 и 4.4). Поради това жените, използващи Три-Регол, трябва да преминат към алтернативен метод на контрацепция (напр. само с прогестерон или нехормонални методи) преди да започнат лечение с тази комбинация лекарства. Може да се започне отново прием на Три-Регол 2 седмици след завършването на лечението с тази комбинация от лекарства.

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху Три-Регол

Взаимодействията могат да възникнат с лекарства, индуциращи микрозомални ензими, което може да доведе до повишаване на клирънса на половите хормони и до пробивно кървене и/или неуспешна контрацепция.

Лечение

След няколко дни на лечение вече може да се наблюдава ензимна индукция. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След спиране на лекарствената терапия, ензимната индукция може да се задържи приблизително 4 седмици.

Краткосрочно лечение

Жените, които са на лечение с лекарства, индуциращи ензимите, трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция в допълнение към КОК. Бариерният метод трябва да се използва по време на целия период на съпътстваща лекарствена терапия и в рамките на 28 дни след нейното преустановяване.

Ако лекарствената терапия продължи след края на таблетките от опаковката на КОК, приемът от следващата опаковка на КОК трябва да започне веднага след предишната, без обичайния интервал, през който не се приемат таблетки.

Дългосрочно лечение

При жени, които са на дългосрочно лечение с лекарствени вещества, индуциращи чернодробните ензими, се препоръчва друг надежден нехормонален метод на контрацепция.

Следните взаимодействия са съобщавани в литературата.

Вещества, които повишават клирънса на КОК (намалена ефективност на КОК от ензимна индукция), например:

Барбитурати, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и лекарства при HIV - ритонавир, неврапин и ефавиренц и възможно също фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат и продукти, съдържащи билковото лекарство жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Вещества с променливи ефекти върху клирънса на КОК

Когато се прилагат едновременно с КОК, много комбинации от HIV протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с HCV инхибитори, могат да повишат или понижат плазмените концентрации на естроген или прогестини. Нетният ефект от тези промени може да има клинично значение в някои случаи.

Следователно, трябва да се направи справка с продуктовата информация на съпътстващите лекарства при HIV/HCV, за установяване на потенциалните взаимодействия и всички свързани с това препоръки. В случай на съмнение, трябва да се използва допълнителен бариерен контрацептивен метод при жени, които се лекуват с протеазен инхибитор или нуклеозиден инхибитор на обратна транскриптаза.

Влияние на Три-Регол върху други лекарствени продукти

Пероралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на някои други активни вещества.



Съответно, плазмените и тъканните концентрации могат да се променят.

Циклоспорин

Пероралните контрацептиви могат да инхибират метаболизма на циклоспорин, което да доведе до увеличаване на нежеланите реакции.

Ламотрижин

Установено е, че КОК индуцират метаболизма на ламотрижин, което води до плазмени концентрации на ламотрижин под терапевтичните.

Тизанидин

Пероралните контрацептиви могат да повишат ефекта на понижаване на кръвното налягане на тизанидин, дължащо се на инхибиране на CYP1A2 метаболизма. Необходимо е повишено внимание при предписване на жени, използващи КОК, тъй като тизанидин има тесен терапевтичен индекс.

Левотироксин

Лечението с естроген може да доведе до понижаване на нивата на свободния тироксин и повишаване на тироидния стимулиращ хормон (TSH) при жени с хипотиреоидизъм, лекувани с левотироксин. Комбинацията може да се използва при коригиране на дозата.

Тролеандомицин

Тролеандомицин може да повиши риска от чернодробна холестаза при едновременно приложение с КОК.

Лабораторни тестове

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе върху резултатите от някои лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на чернодробната, тиреоидна, надбъбречна и бъбречна функции, плазмената концентрация на (транспортните) протеини, напр. кортикостероид-свързващия глобулин и липидните/липопротеиновите фракции, параметри на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирване и фибринолиза. Промените обикновено остават в нормалните лабораторни граници.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Три-Регол не е показан за прием по време на бременност.

Ако жената забременее, докато използва Три-Регол, по-нататъшния прием трябва да бъде прекратен. Въпреки това, обширни епидемиологични проучвания не показват нито завишен риск от вродени дефекти при деца родени от жени употребявали КОК преди бременността, нито наличие на тератогенни ефекти в случаи на непреднамерен прием на контрацептивни таблетки в началото на бременността.

Кърмене

Лактацията може да бъде повлияна от приема на контрацептивни таблетки, тъй като те могат да намалят количеството, както и да променят състава на майчиното мляко. Следователно, употребата на комбинирани орални контрацептиви по принцип не трябва да бъде препоръчвана докато кърмещата майка не спре окончателно да кърми детето си. Малки количества от контрацептивните хормони и/или техни метаболити могат да бъдат екскретирани с кърмата. Тези количества могат да повлияят на детето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Може да се очаква при голям процент от жените (10-30%) в началния период на лечение да получат нежелани реакции като главоболие, чувствителност на гърдите, неразположение и запавашо кървене. Тези нежелани реакции обикновено са временни и изчезват след 2-4 месеца.

Следните нежелани реакции се съобщават при жени, употребяващи КОК, но връзката с приема на КОК не е била нито потвърдена, нито отхвърлена.

Честотата на нежеланите реакции е описана по-долу и е според MedDRA конвенцията:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни)

Системо- органични класове	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Много редки ($< 1/10\,000$)
Инфекции и инфестации		Вагинит, включително кандидоза			
Неоплазми – доброкачествени , злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					Чернодробен аденом, хепатоцелула рен карцином
Нарушения на имунната система				Свръхчувстви телност, анафилактична/ анафилктоидна реакции с много редки случаи на уртикария, ангионевроти- чен оток, циркулаторни и тежки респира торни заболявания, генерализирани заболявания на имунната систе ма Обостряне на дисеминиран лупус еритематозус	
Нарушения на метаболизма и			Задържане на течности,	Глюкозен интолеранс	



храненето			променен апетит (повишаване или понижаване)		
Психични нарушения		Депресия/ Промени в настроението	Понижено либидо	Повишено либидо	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Нервност, Виене на свят	Мигрена		Обостряне на хорея
Нарушения на очите				Непоносимост към контактни лещи	Неврит на очите, Ретинална васкуларна тромбоза
Нарушения на ухото и лабиринта				Общи нарушения на ухото и лабиринта	
Съдови нарушения			Хипертония	Венозен и артериален тромбоемболи зъм, влошаване на варикозни вени	
Стомашно- чревни нарушения		Гадене Коремна болка	Повръщане Диария	Други стомашно- чревни нару шения	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения				Жълтеница	Заболяване на жлъчката, включително камъни
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне	Обрив, Уртикария, Хлоазма (мелазма), която може да персистира, хирзутизъм, алопеция	Различни кожни заболявания (напр. еритема нодозум, еритема мултиформе)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Хемолитичен уремичен синдром
Нарушения на възпроизводител ната система и гърдата	Зацапване/ Пробивно кървене	Болка в гърдите, чувствително ст, подуване и	Увеличаване на гърдите		



		отделяне на секрет, Дисменорея, Промени в цервикалната ектопия и секреция, аменорея			
Изследвания		Понижаване на телесното телло	Промени в серумните липидни нива, включително хипертриглицеридемия	Понижаване на серумните нива на фолиева киселина, понижаване на теллото	

Изброени сериозни нежелани лекарствени реакции, съобщени при жени използващи КОК, вж. точка 4.3 и 4.4:

- Венозен тромбоемболизъм, т.е. дълбока венозна тромбоза на краката или малкия таз, и белодробен емболизъм;
- Артериални тромбоемболични нарушения;
- Рак на маточната шийка;
- Чернодробни тумори;
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Болест на Крон, улцерозен колит, порфирия, системен лупус еритематозес, гестационен херпес, хорея на Сиденхам, хемолитичен уремичен синдром, холестаза, холестатична жълтеница, хлоазма, еритема нодозум.

Честотата на диагностицирания рак на гърдата е много слабо повишена при жени употребяващи КОК. Тъй като рактът на гърдата се среща рядко при жени на възраст под 40 години, цялостният брой заболявания е сравнително малък в сравнение с пълния размер на риска от развитие на рак на гърдата. Връзката с употребата на КОК не е известна. За допълнителна информация, вж. точки 4.3 и 4.4.

Екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на ангионевротичен оток, особено при жени с наследствен ангионевротичен оток.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Няма съобщения за сериозни увреждащи реакции при предозиране.

Симптоми:

Гадене, повръщане и при млади момичета, слабо вагинално кървене.

Лечение:

Няма антидот и лечението трябва да е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормонални контрацептиви за системно приложение; Прогестагени и естрогени, секвентни препарати, АТС код: G03AB03.

Контрацептивните лекарства действат чрез потискане на гонадотропините. Счита се, че този ефект се дължи на първичния механизъм на инхибиране на овулацията, други ефекти, включително промени в лигавицата на маточната шийка (това води до по-трудно проникване на сперматозоидите към матката) и ендометриума (понижава възможността за имплантиране).

Следните, непревантивни ползи за здравето са свързани с употребата на контрацептивни таблетки, което се поддържа и от епидемиологични изследвания, при които повечето използвани контрацептивни лекарства съдържат дози по-високи от 35 microgram етинилестрадиол или 50 microgram местранол.

Ефекти на месечния цикъл:

- по-добро регулиране на цикъла
- понижаване на кръвозагубата и намаляване появата на анемия като следствие от дефицит на желязо
- намаляване появата на дисменорея

Ефекти, свързани с потискането на овулацията:

- намаляване на случаите на извънматочна бременност

Други ефекти:

- намаляване появата на остър вагинит
- намаляване появата на рак на ендометриума
- намаляване появата на рак на яйчниците

5.2. Фармакокинетични свойства

Левоноргестрел

Абсорбция

В литературата се съобщава, че левонгестрел се абсорбира бързо и напълно след перорално приложение (бионаличност около 100%) и не преминава през „first-pass” метаболизъм.

Разпределение

Левоноргестрел е свързан в серума предимно с SHBG (глобулин свързващите полови хормони).

Биотрансформация

Метаболизмът се осъществява главно чрез редукция на $\Delta 4-3$ – оксо групата и хидроксилане на позиция 2 α , 1 β и 16 β , последвани от конюгация. Метаболитите, които циркулират в кръвта се състоят предимно от сулфати на 3 α , 5 β -тетрахидро-левоноргестрел. Екскрецията е предимно под формата на глюкоруниди. Малко 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.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на левонгестрел е около 36 ± 13 часа в равновесно състояние.

Левоноргестрел и метаболитите му се екскретират предимно в урината (40% до 68%), докато около 16% до 48% се екскретират във фецеса.

Етинилестрадиол



Абсорбция

След перорално приложение етинилестрадиол бързо и напълно се абсорбира. Пиковата плазмена концентрация е около 30-80 ng/ml и се достига в рамките на 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е резултат от пре-системна конюгация, като „first-pass” метаболизъм е около 60%.

Разпределение

Етинилестрадиол е силно, но неспецифично свързан към серумния албумин (около 98,5%), което води до повишаване на серумните концентрации на SHBG (глобулин свързващите полови хормони). Привидният обем на разпределение е 5-18 l/kg.

Биотрансформация

Етинилестрадиол се метаболизира основно чрез ароматна хидроксилация, но се образуват голям брой хидроксилати и метилирани метаболити, като те се състоят от свободни метаболити и конюгати с глюкоруноиди и сулфати. Скоростта на метаболитен клирънс е около 5-13 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумните нива на етинилестрадиол се понижават на две фази: крайната фаза на диспозиция се характеризира с полуживот от около 16-24 часа. Екскретирант се само метаболити на етинилестрадиол, в съотношение урина към жлъчка от 2:3. Полуживотът на екскретираните метаболити е около 1 ден.

Стационарно състояние

Стационарно състояние се достига след 3-4 дни, като серумните нива на съединението са с 20% по-високи в сравнение с еднократната доза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

По време на изследванията за системен толеранс след многократно приложение, не са наблюдавани ефекти, които да показват неочакван риск за хората.

Изследванията за токсичност при многократно прилагане, оценяващи потенциала за карциногенно действие, не съобщават за карциногенен потенциал при терапевтична употреба на лекарствения продукт при хора. Въпреки това, трябва да се помни, че половите хормони могат да подпомогнат увеличаването на определени тъкани, които са хормонозависими, както и на тумори.

Изследванията на етинилестрадиол за ембриотоксичност, тератогенност и оценяване на ефектите на комбинацията на фертилитета при животни, феталното развитие, лактацията и репродуктивността на поколението не показват индикации за риск от нежелани реакции при хора, когато се използва лекарственият продукт. При случай на употреба на лекарствения продукт по време на бременност, лечението трябва да се преустанови веднага.

In vitro и *in vivo* изследванията, проведени с етинилестрадиол и гестоген не показват признаци за мутагенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Розови таблетки:

Сърцевина: силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; талк; царевично нишесте; лактоза монохидрат;

Покритие: кармелоза натрий; повидон K30; макрогол; коповидон; калциев карбонат; захароза; железен оксид червен (E 172); титанов диоксид (E171).

Бели таблетки:



Сърцевина: силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; талк; царевично нишесте; лактоза монохидрат;

Покритие: кармелоза натрий; повидон К30; макрогол; коповидон; калциев карбонат; захароза; титанов диоксид (E171).

Жълти таблетки:

Сърцевина: силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; талк; царевично нишесте; лактоза монохидрат;

Покритие: кармелоза натрий; повидон К30; макрогол; коповидон; калциев карбонат; захароза; железен оксид жълт (E 172); титанов диоксид (E171).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на 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. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20010299

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване за употреба: 26.03.2001
Дата на последно подновяване: 08.06.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

