

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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*)

Помощи вещества с известно действие: лактозаmonoхидрат (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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рев. № 20010299

Разрешение № B6/НК/М-5930

24-06-2022

Одобрение № /

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

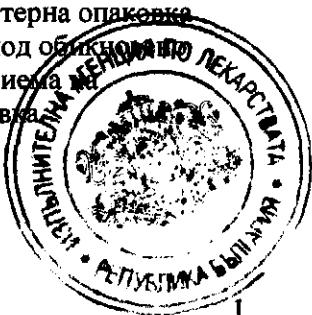
4.2 Дозировка и начин на приложение

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 течност, 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 обикновено 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^м-5^и 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 хормонален контрацептив (комбиниран перорален контрацептив, контрацептивен вагинален пръстен, контрацептивен пластир)

За предпочтение е приемът на Три-Регол да се започне на следващия ден след приема на последната активна таблетка от предишния перорален контрацептив (или след отстраняването на контрацептивния пластир или пръстен), но не по-късно от деня след обичайния период без прием на таблетки (или периода на прием на плацебо таблетки, период без поставен пластир или пръстен) от предшестващия контрацептив.

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 имплантът 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 на 21-28 ден след раждането илиaborta във 2-ия триместър, тъй като има повишен рисков от тромбоемболизъм по време на послеродовия период. Жената трябва да бъде посъветвана също да използва бариерен метод за контрацепция през първите 7 дни на прием на таблетките, ако започне приема на таблетките по-късно. 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 следваща менструация.

Какво да се прави при пропуснати таблетки

Ако жената е закъсняла с по-малко от 12 часа с приема на която и да е таблетка, не е необходима допълнителна контрацепция, а останалите таблетки трябва да се приемат както обично.

Ако жената е закъсняла с повече от 12 часа с приема на която и да е таблетка, контрацептивната защита може да е намалена.

При пропуснат прием на таблетки, трябва да се спазват следните две основни правила:

- Не трябва никога да има прекъсване от повече от 7 дни между приема на таблетките.
- За постигане на адекватно потискане на хипоталамо-хипофизарно-овариалната ос е необходим 7-дневен непрекъснат прием на таблетките.

Затова, може да бъдат дадени следните съвети:

Седмица 1

Жената трябва да приеме последната пропусната таблетка веднага след като си спомни, докато трява да означава да приеме две таблетки едновременно. После трябва да продължи да приема таблетките в нормалното време всеки ден. Допълнително, трябва да се използва бариерен метод като президиум през следващите 7 дни. Ако жената е имала полов акт през последните 7 дни, трябва да се приема



предвид рисък от забременяване. Колкото повече таблетки са пропуснати и колкото е по-скоро след периода без прием на таблетки, толкова е по-висок риска от забременяване.

Седмица 2

Жената трябва да приеме последната пропусната таблетка веднага след като си спомни, дори това да означава да приеме две таблетки едновременно. После трябва да продължи да приема таблетките в обичайното време всеки ден. Ако таблетките са приемани правилно през последните 7 дни преди да бъде пропусната таблетка, не са необходими допълнителни мерки за контрацепция. Ако това обаче не е така или ако жената е пропуснала повече от 1 таблетка, тя трябва да бъде посъветвана да използва друг метод за контрацепция за 7 дни.

Седмица 3

Има рисък от неуспех на контрацепцията поради наближаващия период без прием на таблетки. Затова е необходимо да се вземат допълнителни мерки за контрацепция като се използва една от следните опции, при условие, че всички таблетки са приемани правилно през последните 7 дни преди да бъде пропусната таблетка. Ако това обаче не е така, жената трябва да бъде посъветвана да следва първата от двете опции, като едновременно с това използва друг метод за контрацепция през следващите 7 дни.

Жената трябва да приеме последната пропусната таблетка веднага след като си спомни, дори това да означава да приеме две таблетки едновременно. После трябва да продължи да приема таблетките в обичайното време всеки ден. Приемът на следващата опаковка трябва да започне веднага след приема на последната таблетка от текущата опаковка, като не трябва да има период без прием на таблетки между двете опаковки. Малко вероятно е жената да получи отпадно кървене преди да свърши приема на таблетките от втората опаковка, но може да получи зацепване или пробивно кървене в дните на прием на таблетки.

Жената може също да бъде посъветвана да спре да приема таблетките от текущата опаковка. В този случай, тя трябва да направи интервал без прием на таблетки от 7 дни, включвайки дните, когато е забравила да приеме таблетки, след което трябва да продължи с прием на таблетки от нова опаковка.

Ако жената е пропуснала прием на таблетки и след това по време на следващия период без прием на таблетки не се появи отпадно кървене, трябва да се обмисли вероятността от забременяване.

В случай на стомашно-чревни нарушения

В случай на тежки стомашно-чревни смущения, абсорбцията на активните вещества може да не е пълна 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 или измести 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. Ако жената иска да отложи месечния си цикъл с повече от 10 дни, тя трябва да използва опаковка с монофазни КОК с подобна или по-висока доза прогестин. След постигане на желания период на отлагане, тя трябва да започне да приема Три-Регол след обичайния интервал от 7 дни без прием на таблетки.

За да измести менструалния си период за друг ден от седмицата, жената може да бъде посъветвана да съкрати идвашния период без прием на таблетки с толкова дни, с колкото е необходимо. Колкото по-рано по време е интервалът без прием на таблетки, толкова по-висок е рисъкът жената да не получи отпадно кървене, като може да получи пробивно кървене или зацепване по време на приема на втората опаковка. Важно е да се подчертава, че периодът без прием на таблетки не трябва да се улъгва.



Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Три-Регол таблетки при педиатрична популация преди пубертетна възраст.

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.

- Венозна тромбоза или анамнеза за венозна тромбоза (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм), със или без отключващ фактор (вж. точка 4.4);
- Артериална тромбоза или анамнеза за артериална тромбоза (като миокарден инфаркт) или продромални симптоми на тромбоза (напр. ангина пекторис или преходен исхемичен пристъп);
- Настоящи или преходни мозъчно-съдови събития;
- 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 дислипопротеинемия;
- Зрителни смущения със съдов произход;
- Наследено или придобито предразположение за венозна или артериална тромбоза като резистентност към активиран протеин C (APC-resistance), дефицит на антитромбин III, протеин С дефицит, протеин S дефицит, хиперхромоцистеинемия и 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;
- Бременност или подозирана бременност (вж. точка 4.6);
- Свръхчувствителност към активните вещества левоноргестрел, етинилестрадиол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Три-Регол е противопоказан за съпътстващо приложение с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир, дазабувир, глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатаасвир/воксилапревир (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 се избегне кръвно



налягане, преглед на гърдите, корема и на малкия таз, включително цитоскопия на шийката на матката.

Жените трябва да бъдат предупредени, че КОК не предпазват от инфициране 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 венозен тромбоемболизъм (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. Употребата на КОК води до повишен риск за ВТЕ в сравнение с риска при жени, които не използват КОК.

Повишиеният 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:

- еднострранна болка и/или оток в долн крайник;
- внезапна силна болка в гърдите с или без разпространение към лява ръка;
- внезапна појва на задух;
- внезапно започната 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 използвашите 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 хормонални контрацептиви;
- затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m^2);
- продължително обездвижване, големи оперативни интервенции, операции на краката или массивни 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 разширениите вени и повърхностния тромбофлебит в началото на прогресирането на венозна тромбоза.

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

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

Трябва да се има предвид повишеният рисък за тромбоемболизъм през постлеродовия период (за допълнителна информация вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

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 сърповидно-клетъчна анемия.

Повишената честота или тежест на мигрена при приложение на КОК (която може да е продромалноявление 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 C (АРС) резистентност, хиперхомоцистеинемия, антитромбин III дефицит, протеин C дефицит, протеин S дефицит, антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупусен антикоагулант).

Липсва консенсус относно ролята на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит във връзка с тромбоемболизма.

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.

Тумори

Най-важният рисък за рак на шийката на матката е инфекция с човешкия папилома вирус (HPV). Повишен рисък 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 причини като изследване на шийката на матката и сексуално поведение, включително използване на барьерни методи.

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има леко повишен относителен рисък ($RR=1,24$) от диагностициран рак на гърдата при жени, които понастоящем използват КОК.



Повишеният рисък 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 рисък от карцином на гърдата. Тези проучвания не дават данни за наличие на причинно-следствена връзка.

Наблюдаваният модел на повишен рисък най-вероятно се дължи на по-ранната диагноза на карцином на гърдата при използвашите КОК, биологичния ефект на КОК или комбинация от двете. Карциномът на гърдата, диагностициран при употребявалите 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 употребявалите 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 сила болка в горните етажи на корема, уголемяване на черния дроб или белези на коремен 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 рисък 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. Само в тези редки случаи се препоръчва незабавно спиране на КОК. Ако се появи постоянно високо кръвно налягане или кръвното налягане значително се повиши по време на употребата на КОК при жена с предшестваща хипертония, която не се повлиява адекватно от антихипертензивната терапия, приемът на КОК трябва да се прекрати. Когато се сметне за удачно, употребата на КОК може да се възстанови, 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 предизвикат или да изострят симптоми на наследствен или придобит ангиоедем.

Остра или хронична чернодробна дисфункция може да наложи преустановяване на КОК, докато чернодробните функционални изследвания се нормализират. Повторната появя на холестатична жълтеница, която се е появявила за първи път при бременност или предишна употреба на полови стероидни хормони, налага прекратяване на приложението на КОК. Стероидите може да се метаболизират лошо при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Въпреки, че се счита, че КОК може да повлияе периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма индикации, че е необходимо да се промени терапевтичната схема при жените, които са използвавали 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.

Жените с хиперлипидемия трябва да бъдат внимателно проследявани, ако изберат да използват перорални контрацептиви.

Растителни продукти, съдържащи жълт канариоин (*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 каквото 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 ALT

По време на клинични изпитвания при пациенти, лекувани за инфекции с вируса на хепатит С (HCV) с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир и дазабувир, със или без рибавирин, повишения на трансаминазата (ALT), повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГТН) настъпват значително по-често при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Повишаване на ALT е наблюдавано също и с HCV антивирусни лекарствени продукти, съдържащи глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпратасвир/воксилапревир (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, пълен 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 съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



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

Фармакодинамични взаимодействия

Съществуващото приложение с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир, дазабувир, със или без рибавирин, глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпратасвир/воксиларапревир може да повиши риска от повишаване на АЛТ (вж. точки 4.3 и 4.4). По тази причина, жените използващи Три-Регол, трябва да преминат на алтернативен метод на контрацепция (напр. само с прогестерон или нехормонални методи) преди започване на лечение с тези лекарствени схеми. Прием на Три-Регол може да се започне отново 2 седмици след завършването на лечението по тези лекарствени схеми.

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 съществуваща 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, невирапин и ефавиренц и възможно също фелбамат, гризофулвин, 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 ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с HCV инхибитори, могат да повишат или понижат плазмените концентрации на естроген или прогестирини. Нетният ефект от тези промени може да има клинично значение в някои случаи.

Следователно, трябва да се направи справка с продуктовата информация на съществуващите 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 контрацептив.



метод при жени, които се лекуват с протеазен инхибитор или ненуклеозиден инхибитор на обратна транскриптаза.

Влияние на Три-Регол върху други лекарствени продукти

Пероралните контрацептиви могат да повлият метаболизма на някои други активни вещества. Съответно, плазмените и тъканните концентрации могат да се променят.

Клиничните данни предполагат, че етинилестрадиол инхибира клирънса на субстрати на CYP1A2, което води до повишаване на плазмените концентрации на слаби (напр. теофилин) или умерени (напр. тизанидин) субстрати.

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.

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. кортикоステроид-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 е противопоказан за прием по време на потвърдена или подозирана бременност. Ако жената забременее, докато използва Три-Регол, по-нататъшния прием трябва да бъде прекратен веднага.

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 кърещящата 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

Най-често наблюдаваните нежелани реакции обикновено не изискват спиране на лечението и включват: депресия, промяна на настроението, главоболие, гадене, повръщане, болка в корема, холелитаза, акне, хлоазма, чувствителност на гърдите, болка в гърдите, метрорагия, наддаване на тегло.

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)

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на употребата на етинилестрадиол/левоноргестрел:

Системо-органи 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 ($<1/10\,000$)	С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни)
Инфекции и инфестации		Вагинит, включително кандидоза				
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Рак на гърдата		Чернодробен аденом, хепатоцелуларен карцином	
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност		Обостряне на симптоми на наследствен или придобит ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Задържане на течности, променен апетит (повишаване или понижаване)	Глюкозен Интолеранс Хиперлипидемия	Обостряне на порфирия	Хиперхолестеролемия, Хиперглицеридемия
Психични нарушения		Депресия/ Промени в	Понижено либидо, Повишено			Нездравните тестове



		настроението	либидо, Липса на либидо, Нервност			
Нарушения на нервната система		Главоболие	Мигрена		Мозъчно-съдово събитие, Хорея на Сиденхам	Мозъчно-съдово заболяване, Влошаване на епилепсия, Замаяност
Нарушения на очите				Непоносим ост към контактни лещи	Неврит на очите, Ретинална васкуларна тромбоза, Зрителни нарушения	
Нарушения на ухото и лабиринта				Общи нарушения на ухото и лабиринта, Отосклероза		
Сърдечни нарушения					Миокарден инфаркт	
Съдови нарушения			Хипертония	Венозен тромбоемболизъм, влошаване на варикозни вени		Артериален тромбоемболизъм, Белодробен емболизъм, Флебит
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, Коремна болка	Повръщане, Диария	Улцеративен колит, Заболяване на Крон	Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Холелитаза				Холестазна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне, Хлоазма	Обрив, Уртикария, Хирзутизъм, Алопеция	Различни кожни заболявания (напр. еритема нодозум, еритема мултиформе)		Хипертрихоза, Лющене
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Системен лупус еритематозус	Усещане за тежест в тялото
Нарушения на възпроизвоядителната система и гърдата		Болка в гърдите, Чувствителност на гърдите, Дисменорея, Промени в цервикалната ектоопия и секреция, Метрорагия	Увеличаване на гърдите	Отделяне на секрет от гърдите, Вагинална секреция		Аменорея, Ановулаторни цикли, Олигоменорея
Изследвания		Повишаване на телесното тегло		Понижаване на серумните нива на фолиева киселина, понижаване на теглото		

Изброени сериозни нежелани лекарствени реакции, съобщени при жени използваващи 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;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан, Болест на Крон, улцерозен колит, порфирия, системен лупус еритематодес, 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 употребляващи КОК. Тъй като ракът на гърдата се среща рядко при жени на възраст под 40 години, цялостният брой заболели 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.

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/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпитвателна 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, ATC код: G03AB03.

Контрацептивният ефект на пероралните контрацептиви се определя от взаимодействието на различни фактори, най-важните от които са потискане на овуляцията, промени в цервикалната лигавица и в ендометриума. Освен тяхното действие за предпазване от бременност, пероралните контрацептиви имат много други положителни действия. Менструалният цикъл на жените става по-редовен, менструацията е по-малко болезнена в повечето случаи, а кървенето не е толкова силно, което може да намали случаите на дефицит на желязо. Доказано е, че високо дозовите перорални контрацептиви (50 микрограма етинилестрадиол) понижават риска от образуване на фиброкисти на гърдата, кисти на яйчниците, вулвовагинални инфекции, извънматочна бременност и рак на ендометриума и яйчниците. Не е установено дали това се отнася и до нискодозовите перорални контрацептиви.

5.2 Фармакокинетични свойства

Левоноргестрел

Абсорбция

В литературата се съобщава, че левоноргестрел 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

Метаболизът се осъществява главно чрез редукция на $\Delta 4-3$ – оксо групата и хидроксилиране 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 левоноргестрел 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

Етинилестрадиол бързо и напълно се абсорбира. Най-високите плазмени концентрации се достигат след 1,5 часа. Абсолютната бионаличност е около 60% в резултат на пре-системна конюгация, „first-pass“ метаболизъм. Може да се очаква площта под кривата и C_{max} да се повишат леко с времето.

Разпределение



Етинилестрадиол е съильно, 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 подлежи на пресистемна конюгация както в лигавицата на тънките черва, така и в черния дроб. Хидролизата на директните конюгати на етинилестрадиол с помощта на чревната flora води до етинилестрадиол, който може да се реабсорбира като така задейства ентерохепаталната циркулация. Основният път на метаболизъм на етинилестрадиол е хидроксилиране, медирано от цитохром P-450, като основните метаболити са 2-OH-EE и 2-метокси-EE. 2-OH-EE допълнително се метаболизира до химично активни метаболити.

Елиминиране

Елиминационният плазмен полуживот на етинилестрадиол е приблизително 29 часа (26 до 33 часа); плазменият клирънс варира от 10 до 30 l/h. Конюгатите на етинилестрадиол и неговите метаболити се екскретират в урината и фекалиите (съотношение 1:1).

Стационарно състояние

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на етинилестрадиол и левоноргестрел е ниска. Тъй като има специфични разлики при различните видове, предклиничните резултати имат ограничена предсказваща стойност за употребата на естрогени при хора. В проучвания при животни, естрогените имат ембриолетален ефект при сравнително ниски дози; водят до малформации на уринарния тракт и феминизиране на мъжките фетуси. Левоноргестрел има вирилизиращ ефект върху женските фетуси. Репродуктивните токсикологични проучвания при пълхове, мишки и зайци, не показват признания на тератогенност. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал, освен тези описани в другите точки на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Розови таблетки:

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

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 monoхидрат;

Покритие: кармелоза натрий; повидон K30; макрогол; коповидон; калциев карбонат; захароза; титанов диоксид (E171).

Жълти таблетки:

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



Покритие: кармелоза натрий; повидон К30; макрогол; коповидон; калциев карбонат; захароза; железен оксид жълт (Е 172); титанов диоксид (Е171).

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

Рег. № 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

