МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015005/01- 140421
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Три-Регол®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: П N015005/01

Торговое наименование: Три-Регол®

Группировочное наименование: левоноргестрел + этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Действующие вещества:

Таблетки I: левоноргестрел – 0,050 мг, этинилэстрадиол – 0,030 мг.

Таблетки II: левоноргестрел – 0,075 мг, этинилэстрадиол – 0,040 мг.

Таблетки III: левоноргестрел – 0,125 мг, этинилэстрадиол – 0,030 мг.

Вспомогательные вещества:

Таблетки I

Ядро: кремния диоксид, коллоидный; магния стеарат; тальк; крахмал кукурузный; лактозы моногидрат.

Оболочка: сахароза; тальк; кальция карбонат; титана диоксид; коповидон; макрогол 6000; кремния диоксид, коллоидный; повидон; кармеллоза натрия; железа оксид красный.

Таблетки II

Ядро: кремния диоксид, коллоидный; магния стеарат; тальк; крахмал кукурузный; лактозы моногидрат.

Оболочка: сахароза; тальк; кальция карбонат; титана диоксид; коповидон; макрогол 6000; кремния диоксид, коллоидный; повидон; кармеллоза натрия.

Таблетки III

Ядро: кремния диоксид, коллоидный; магния стеарат; тальк; крахмал кукурузный; лактозы моногидрат.

Оболочка: сахароза; тальк; кальция карбонат; титана диоксид; коповидон; макрогол 6000; кремния диоксид, коллоидный; повидон; кармеллоза натрия; железа оксид желтый.

Описание

Таблетки I

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

Таблетки II

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

Таблетки III

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

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Три-Регол® – комбинированный трехфазный пероральный низкодозированный контрацептивный препарат (КОК).

Контрацептивный эффект достигается посредством взаимодополняющих механизмов: подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки (в результате чего затрудняется прохождение сперматозоидов через цервикальный канал), пролиферации и секреторной трансформации эндометрия (препятствующих имплантации оплодотворенной яйцеклетки).

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение одного года применения контрацептива) составляет менее 1. При нарушении режима дозирования, в том числе при пропуске приема таблеток, индекс Перля может возрастать. У женщин, принимающих КОК, цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность

менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии.

Фармакокинетика

Левоноргестрел

Абсорбция

После перорального приема левоноргестрел быстро и полностью всасывается, его максимальная концентрация в плазме крови (около 2,3 нг/мл) достигается примерно через 1,3 часа. Биодоступность составляет почти 100%.

Распределение

Левоноргестрел связывается с альбумином плазмы крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободном виде в плазме крови находится только около 1,1% от общей концентрации левоноргестрела; около 64% − специфически связаны с ГСПГ и около 35% − неспецифически связаны с альбумином. Индукция этинилэстрадиолом синтеза ГСПГ влияет на связывание левоноргестрела с белками плазмы крови, вызывая увеличение фракции, связанной с ГСПГ, и уменьшение фракции, связанной с альбумином. Кажущийся объем распределения составляет около 129 л после однократного приема.

Метаболизм

Левоноргестрел полностью метаболизируется через известные пути метаболизма половых гормонов. Основными метаболитами в плазме крови являются неконъюгированные и конъюгированные формы 3α-, 5β-тетрагидролевоноргестрела. На основании исследований *in vitro* и *in vivo* основным ферментом, участвующим в метаболизме левоноргестрела, является изофермент CYP3A4. Клиренс из плазмы крови составляет около 1,0 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации левоноргестрела в плазме крови носит двухфазный характер, период полувыведения в терминальную фазу составляет около 25 часов. В неизмененном виде из организма не выводится. Метаболиты левоноргестрела выводятся почками и через кишечник в соотношении 1:1 с периодом полувыведения ($t_{1/2}$) около 24 часов.

Равновесная концентрация

При ежедневном приеме препарата концентрация левоноргестрела в плазме крови увеличивается примерно в 3 раза, достигая равновесной концентрации во второй половине цикла приема препарата. На фармакокинетику левоноргестрела влияет концентрация ГСПГ в плазме крови, возрастающая при совместном приеме левоноргестрела с этинилэстрадиолом примерно в 1,6 раза. При равновесной концентрации скорость клиренса сокращается до примерно 0,7 мл/мин/кг.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови, равная примерно 50 пг/мл, достигается через 1–2 часа. Во время «первичного прохождения» через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность составляет в среднем около 45% (индивидуальные значения в пределах 20–65%).

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью (на 98%), хотя и неспецифично, связывается с альбумином плазмы крови. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПГ. Кажущийся объем распределения равен 2,8–8,6 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации, как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Первичный метаболизм этинилэстрадиола осуществляется посредством ароматического гидроксилирования. При этом образуется широкий спектр гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов (глюкуронидов и сульфатов). Скорость метаболического клиренса из плазмы крови составляет 2,3–7 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер: первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая – 10–20 часов. В неизмененном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6 с $t_{1/2}$ около 24 часов.

Равновесная концентрация

При ежедневном приеме комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 2 раза. Учитывая изменчивый период полувыведения в терминальной фазе и ежедневный пероральный прием, равновесная концентрация достигается приблизительно через 1 неделю.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

Применение препарата Три-Регол®, как и других КОК, противопоказано при наличии любого из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска:

• Венозный тромбоз или венозная тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких

вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе.

• Артериальный тромбоз или артериальная тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт или продромальные состояния (в том числе, транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе.

• Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

• Наличие множественных факторов высокого риска развития ВТЭ или АТЭ (см. раздел «Особые указания») или одного серьезного фактора риска, такого как:

- сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
- тяжелая дислипопротеинемия;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление 160/100 мм рт. ст. и выше).

• Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе.

• Обширное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией.

• Печеночная недостаточность или заболевания печени тяжелой степени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функции печени).

• Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), в т.ч. в анамнезе.

• Гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочной железы (в т.ч. подозрение на них).

• Аменорея неясной этиологии.

• Кровотечение из половых путей неясной этиологии.

• Беременность (в т.ч. предполагаемая).

• Период грудного вскармливания.

• Гиперчувствительность к левоноргестрелу и/или этинилэстрадиолу, и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.

• Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у девочек-подростков до 18 лет).

• Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

• Непереносимость лактозы, фруктозы; дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

При возникновении любого из данных заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения контрацептива, прием препарата Три-Регол® следует немедленно прекратить.

С осторожностью

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует провести тщательную оценку соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата Три-Регол® для каждой женщины индивидуально и обсудить это до начала приема препарата:

• факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий (курение, возраст, наличие тромбозов и тромбоэмболических осложнений у кого-либо из ближайших родственников в возрасте менее 50 лет, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные заболевания клапанов сердца, нарушения ритма сердца);

• другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; флебит поверхностных вен;

• гипертриглицеридемия;

• заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, например: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, гестационный герпес, хорея Сиденгама;

• эпилепсия;

• депрессия;

• у женщин с наследственными формами ангионевротического отека.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Прием препарата Три-Регол® во время беременности противопоказан. В случае диагностирования беременности на фоне применения препарата следует немедленно прекратить его прием. Многочисленные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения риска возникновения дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, ни наличия тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Три-Регол®, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, в связи с чем, прием препарата противопоказан до

прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов проникает в грудное молоко и может оказывать воздействие на новорожденного.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки следует принимать в порядке, указанном на упаковке, каждый день приблизительно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды, по 1 таблетке в день в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать через 7 дней после окончания предыдущей. В течение этих 7 дней происходит менструальноподобное кровотечение. Обычно оно начинается на 2–3 день после приема последней таблетки и может не прекратиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Как начинать прием препарата Три-Регол®

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных препаратов в предыдущем месяце

Прием препарата Три-Регол® следует начинать в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения), далее таблетки принимаются по порядку. Допускается начало приема на 2–5 день менструального цикла, но в этом случае в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

При переходе с других комбинированных гормональных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Предпочтительно начинать прием препарата Три-Регол® на следующий день после приема последней таблетки с гормонами предыдущего КОК, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (если женщина принимала КОК, содержащий 21 таблетку в упаковке) или после приема последней не содержащей гормонов таблетки (если женщина принимала КОК, содержащий 28 таблеток в упаковке). Прием препарата следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь. Ни в коем случае не следует превышать рекомендуемый безгормональный интервал предыдущего метода контрацепции.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат), или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена

Перейти с приема «мини-пили» на препарат Три-Регол® можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его

удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема таблеток необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

После аборта, в том числе самопроизвольного, в I триместре беременности

Можно начинать прием препарата Три-Регол® немедленно. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во II триместре

Начинать прием препарата Три-Регол® рекомендуется на 21–28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или сразу после прерывания беременности во II триместре беременности. Если прием препарата начат позднее, необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема контрацептива. Если половой контакт имел место до начала препарата, необходимо исключить беременность.

Рекомендации в случае пропуска приема препарата

Если опоздание в приеме препарата составило менее чем 12 часов, надежность контрацепции не снижается. Женщине следует принять таблетку, как только она об этом вспомнит, следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме таблетки составило более 12 часов, надежность контрацепции может быть снижена. В этом случае следует руководствоваться следующими двумя правилами:

1. Прием препарата никогда не должен прерываться более чем на 7 дней.
2. Для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы необходимо принимать таблетки 7 дней подряд. Соответственно, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки больше 36 часов), в зависимости от недели, когда была пропущена таблетка, следует придерживаться следующих рекомендаций:

Первая неделя приема препарата

Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если это означает прием 2-х таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием препарата по обычной схеме. Дополнительно следует использовать метод барьерной контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если у женщины были сексуальные контакты в течение предшествующих 7 дней, следует учитывать вероятность беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе перерыв в приеме препарата к моменту сексуального контакта, тем выше риск беременности.

Вторая неделя приема препарата

Необходимо принять пропущенную таблетку, как только женщина об этом вспомнит, даже если это означает прием 2-х таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием препарата по обычной схеме. При условии, что женщина принимала препарат правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции. В противном случае или в случае пропуска 2-х и более таблеток, следует использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

Третья неделя приема препарата

Риск снижения надежности контрацепции возрастает из-за предстоящего перерыва в приеме препарата. Если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, женщина принимала препарат вовремя, необходимости в использовании дополнительных мер контрацепции нет. Если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, были нарушения приема препарата, то в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив), в этом случае следует придерживаться какой-либо из указанных ниже рекомендаций:

1. Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием 2-х таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из новой упаковки следует начинать сразу же, без обычного 7-дневного перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно пока не закончатся таблетки из новой упаковки, но могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема препарата.
2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней (**включая дни пропуска таблеток**), после чего начинать прием таблеток из новой упаковки контрацептива.

Если женщина пропустила прием таблеток и затем во время перерыва в приеме препарата у нее нет кровотечения «отмены», необходимо исключить беременность.

Не принимать более 2 таблеток в течение 1 суток!

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует использовать дополнительные методы контрацепции. Если в течение 3−4 часов после приема таблетки произошла рвота или была выраженная диарея, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток, указанные выше. Необходимо принять таблетку (таблетки) соответствующего цвета из другой упаковки.

Изменения дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того, чтобы отсрочить начало кровотечения «отмены», необходимо продолжить прием препарата, для этого следует использовать последние 10 таблеток (темно-желтых) из новой упаковки препарата без обычного 7-дневного перерыва. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, пока не закончатся темно-желтые таблетки. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения из влагалища и/или «прорывные» кровотечения. Возобновить прием препарата из очередной упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для того, чтобы перенести день начала кровотечения «отмены» на другой день недели, следует сократить следующий перерыв в приеме таблеток на желаемое количество дней. Чем короче интервал, тем выше вероятность «мажущих» кровянистых выделений или «прорывных» кровотечений во время приема таблеток из второй упаковки.

Применение препарата в особых клинических группах

Дети и подростки до 18 лет

Применение препарата Три-Регол® у девочек-подростков в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности данной комбинации в этой возрастной популяции.

У пожилых женщин

Не применимо. Препарат Три-Регол® не показан после наступления менопаузы.

У пациенток с нарушением функции печени

Применение препарата Три-Регол® противопоказано у пациенток с печеночной недостаточностью или заболеваниями печени тяжелой степени до нормализации показателей функции печени.

У пациенток с нарушением функции почек

Эффективность и безопасность препарата Три-Регол® у женщин с почечной недостаточностью не изучались. Коррекции режима дозирования у таких пациенток не требуется.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне приема препарата комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол являются головная боль, «мажущие» кровянистые выделения и ациклические кровотечения.

Возможные нежелательные реакции при применении препарата Три-Регол® распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно

рекомендациям ВОЗ: часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100) и редко ≥1/10000 до <1/1000).

Класс систем органов (MedDRA)	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения со стороны органа зрения			непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, боль в животе	рвота, диарея	
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	увеличение массы тела	задержка жидкости	снижение массы тела
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень	
Нарушения психики	депрессивное настроение, перепады настроения	снижение либидо	повышение либидо
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	боль/болезненность в молочных железах	нагрубание молочных желез	выделения из влагалища, выделения из молочных желез
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, крапивница	узловатая эритема, многоформная эритема
Нарушения со стороны сосудов			венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения*

* Расчетная частота по данным эпидемиологических исследований, охватывавших группу комбинированных пероральных контрацептивов.

Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и тромбоэмболия /окклюзия легочных сосудов,

тромбоз, эмболия и инфаркт /инфаркт миокарда /церебральный инфаркт и инсульт не классифицированный как геморрагический.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже перечислены серьезные нежелательные реакции, зарегистрированные у женщин на фоне приема КОК:

Опухоли

• У женщин, применяющих КОК, очень незначительно повышена частота выявления рака молочной железы (РМЖ). Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение его частоты относительно общего риска РМЖ очень незначительно. Причинно-следственная связь с применением КОК неизвестна.

• Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Прочие состояния

• гипертриглицеридемия (повышенный риск панкреатита при применении КОК);

• повышение артериального давления;

• влияние на периферическую инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе;

• нарушение функции печени;

• хлоазма;

• болезнь Крона, язвенный колит;

• эпилепсия;

• эндометриоз, миома матки;

• порфирия;

• системная красная волчанка;

• гемолитико-уремический синдром;

• гестационный герпес;

• хорея Сиденгама;

• отосклероз;

• холестатическая желтуха.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Взаимодействие

Вследствие взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами могут возникать «прорывные» кровотечения и/или снижение контрацептивного эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Какие-либо серьезные нежелательные реакции при передозировке препарата Три- Регол® не наблюдались.

Симптомы: тошнота, рвота, у девочек-подростков при случайном приеме − кровянистые выделения из влагалища.

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В случае одновременного приема с другими лекарственными средствами для выявления возможных лекарственных взаимодействий также следует ознакомиться с информацией, представленной в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Фармакодинамическое взаимодействие

В ходе клинических исследований у пациенток, получавших терапию вирусного гепатита С лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир (с рибавирином или без него), повышение активности АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у женщин, применяющих КОК, содержащие этинилэстрадиол, по сравнению с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных средств на комбинацию левоноргестрел + этинилэстрадиол

Возможно взаимодействие КОК с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

Женщинам, которые получают лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов одновременно с препаратом Три-Регол®, рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и еще в течение 28 дней после их отмены. Если применение препарата-индуктора продолжается после приема последней таблетки препарата Три-Регол® из текущей упаковки, прием таблеток из новой упаковки контрацептива следует начинать без обычного 7-дневного перерыва. Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения и сохраняться в течение

4 недель после отмены терапии препаратом-индуктором. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель.

При длительной терапии препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени целесообразно рассмотреть вопрос о выборе альтернативного негормонального метода контрацепции.

Вещества, увеличивающие клиренс комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол (снижение эффективности путем индукции ферментов)

К таким лекарственным препаратам относятся препараты, содержащие фенитоин, фенобарбитал, примидон, бозентан, карбамазепин, рифампицин; а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин; некоторые ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир, невирапин) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз); растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum).

Сообщалось о случайных беременностях и «прорывных» кровотечениях на фоне совместного применения контрацептива с растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный. Влияние на клиренс комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол может продолжаться еще в течение 2 недель после окончания приема препаратов зверобоя продырявленного.

Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол

При совместном применении комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

Вещества, снижающие клиренс комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол (ингибиторы ферментов)

Сильные и средней активности ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих.

Эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза соответственно.

Влияние КОК на другие лекарственные препараты

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях. *In vitro* этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях применение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как концентрации субстратов CYP1A2 в плазме крови могут возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин). При одновременном приеме комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол с тролеандомицином возрастает риск развития внутрипеченочного холестаза.

Ухудшение всасывания

Снижение абсорбции: лекарственные средства, увеличивающие моторику желудочно-кишечного тракта, например, метоклопрамид, могут снижать всасывание половых гормонов.

Особые указания

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно оценить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК, в том числе препарата Три-Регол® в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до начала приема препарата. В случае обострения заболеваний, ухудшения состояния или появления первых симптомов любого из этих состояний/заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении приема препарата.

Риск развития ВТЭ и АТЭ

В ходе эпидемиологических исследований была установлена связь между применением КОК и увеличением риска развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, ТГВ и ТЭЛА.

Данные заболевания наблюдаются крайне редко.

Применение любого КОК связано с повышенным риском развития ВТЭ, проявляющейся как ТГВ и/или ТЭЛА. Повышенный риск развития ВТЭ, на фоне применения КОК обусловлен наличием в его составе эстрогена.

Выбор препарата Три-Регол® для контрацепции может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск

ВТЭ, связанный с приемом данного контрацептива, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема КОК. Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК − после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более.

ВТЭ может привести к летальному исходу в 1−2% случаев.

Крайне редко на фоне приема КОК тромбоз возникает в других кровеносных сосудах (например, в венах и артериях печени, брыжейки, почек, головного мозга или сетчатки глаза).

Симптомы ТГВ: односторонний отек или по ходу вены на нижней конечности, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов пораженной нижней конечности.

Симптомы ТЭЛА: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда.

Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности в области лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, одно- или двухсторонняя потеря зрения, нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений, сильная или продолжительная головная боль без видимой причины; проблемы с речью и пониманием, потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него.

Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

АТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска развития ВТЭ и АТЭ или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при

простом суммировании факторов. В этом случае прием препарата Три-Регол® противопоказан.

Риск развития венозного и/или артериального тромбоза, или тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается:

• с возрастом;

• у курящих (риск увеличивается в большей степени у женщин старше 35 лет);

• при наличии в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза, или тромбоэмболии у братьев, сестер или у родителей в возрасте менее 50 лет (если предполагается наличие наследственной предрасположенности перед началом приема КОК следует проконсультироваться со специалистом);

• при ожирении (ИМТ более чем 30 кг/м^2);

• при дислипопротеинемии;

• при артериальной гипертензии;

• при мигрени;

• при заболеваниях клапанов сердца;

• при фибрилляции предсердий;

• в случае длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях, нейрохирургических операциях или обширной травмы; в этих ситуациях следует прекратить прием КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и возобновлять не ранее, чем через 2 недели после полного восстановления мобильности женщины.

Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) может также являться фактором риска развития ВТЭ, особенно при наличии других факторов риска.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени на фоне приема КОК (может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленного прекращения приема контрацептива.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза относятся: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения "пользы-риска" следует учитывать, что терапия данных состояний/заболеваний может снизить связанный с ними риск развития тромбоза или тромбоэмболии.

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения женщины (более редкое применение барьерных методов контрацепции, большее количество половых партнеров).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития РМЖ, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема КОК. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы РМЖ, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях − злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) во время приема КОК возможно повышение риска развития панкреатита.

Несмотря на то, что незначительное повышение артериального давления (АД) было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение отмечалось редко. Тем не менее, если на фоне приема КОК развивается стойкое клинически значимое повышение АД, прием контрацептива следует прекратить и начать лечение артериальной гипертензии. Если с помощью антигипертензивной терапии достигнуты нормальные значения АД, прием КОК может быть продолжен.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: холестатическая желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, гестационный герпес; потеря слуха, вследствие отосклероза.

Сообщалось о случаях болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

На фоне приема КОК возможно ухудшение течения эндогенной депрессии и эпилепсии.

Подавленное настроение и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезной и стать причиной суицидального поведения и суицида. Женщине следует обратиться к своему врачу в случае возникновения перепадов настроения и появления симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема препарата Три-Регол®.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические заболевания печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе у пациенток с сахарным диабетом, принимающих низкодозированные КОК, коррекции дозы гипогликемических препаратов, как правило, не требуется. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Во время приема КОК женщины со склонностью к хлоазме должны избегать длительного пребывания на солнце и ультрафиолетового облучения.

Влияние на показатели функции печени

При проведении клинических исследований с участием пациенток, получающих курс терапии вирусного гепатита С (комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир в сочетании с рибавирином или без) повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было

зарегистрировано чаще у пациенток, принимающих КОК, содержащие этинилэстрадиол. В случае необходимости проведения курса терапии данной комбинацией препаратов пациентка, принимающая препарат Три-Регол®, должна быть переведена на альтернативные методы контрацепции (негормональные или контрацептивы, содержащие только гестаген) до начала лечения. Возобновить прием препарата Три-Регол® можно не раньше, чем через 2 недели после окончания курса терапии противовирусными препаратами.

Лабораторные тесты

Применение таких препаратов как комбинация левоноргестрел + этинилэстрадиол, может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, почек и надпочечников, концентрацию транспортных протеинов в плазме (например, кортикостероид-связывающего глобулина), фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного метаболизма, коагуляции и фибринолиза. Эти изменения, как правило, остаются в пределах нормальных физиологических значений.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: в случае пропуска таблеток, желудочно-кишечных расстройств или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль цикла

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения контрацептива. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла приема препарата.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение «отмены». Если препарат принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если режим приема препарата нарушался, или при отсутствии 2-х кровотечений «отмены» подряд, до продолжения его приема должна быть исключена беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением приема препарата Три-Регол® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни и семейным анамнезом женщины, провести тщательное

общемедицинское (включая измерение АД, определение ИМТ) и гинекологическое обследование (с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием эпителия шейки матки), исключить беременность.

Объем дополнительных исследований, и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Необходимо помнить, что препарат не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата) и сахарозу. Пациенткам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость лактозы, непереносимость фруктозы, дефицит лактазы, дефицит сахаразы/изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Прием препарата Три-Регол® не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки I розового цвета – 6 шт.

Таблетки II белого цвета – 5 шт.

Таблетки III темно-желтого цвета – 10 шт.

21 таблетка (I, II и III) в блистере из ПВХ–пленки и фольги алюминиевой. 1 или 3 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению. В картонную пачку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец (держатель) регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Организация, принимающая претензии от потребителей

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: (495) 363–39–50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия), г. Москва



Волович Н.В.