

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТРИ-РЕГОЛ 21+7
(TRI-REGOL 21+7)

Склад.

Діючі речовини: левоноргестрел, етинілестрадіол;

1 таблетка рожевого кольору містить по 0,05 мг левоноргестрелу і 0,03 мг етинілестрадіолу;

1 таблетка білого кольору містить по 0,075 мг левоноргестрелу і 0,04 мг етинілестрадіолу;

1 таблетка темно-жовтого кольору містить по 0,125 мг левоноргестрелу і 0,03 мг етинілестрадіолу;

1 таблетка червонувато-бурого кольору містить 76,05 мг заліза фумарату;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, крохмаль кукурудзяний, крохмаль картопляний, лактози моногідрат, натрію кармелоза, повідон, поліетиленгліколь (макрогол 6000), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), коповідон, титану діоксид (E 171), кальцію карбонат, сахароза.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Код АТС G03A B03.

Клінічні характеристики.

Показання. Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

- Вагітність або підозра на вагітність, період годування груддю;
- підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату;
- наявність або вказівка в анамнезі на артеріальні або венозні тромбоемболічні захворювання (наприклад, тромбофлебіт глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії);
- наявність ризику артеріальної або венозної тромбоемболії (порушення згортання крові, порок серця, миготлива аритмія, цереброваскулярні порушення, інфаркт міокарда);
- наявні зараз або в анамнезі продромальних симптомів тромбозу (транзиторна церебральна ішемія, стенокардія);
- серцево-судинні захворювання, порушення ритму серця, пластика клапанів серця;
- тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії;
- цукровий діабет із судинними порушеннями, інші захворювання ендокринних залоз;
- офтальмологічні розлади судинного походження;
- злоякісні пухлини, насамперед рак молочних залоз або ендометрія;
- тяжка печінкова недостатність, пухлини печінки, вроджені гіпербілірубінемії(синдроми Жильбера, Дубіна-Джонсона та Ротора), ідіопатична жовтяниця вагітних в анамнезі, тяжкий шкірний свербіж вагітних;
- жовчокам'яна хвороба, холестаза, холецистит;
- хронічний коліт;
- розлади ліпідного обміну;
- серпоподібно-клітинна анемія;
- піхвова кровотеча невідомої етіології;
- мігрень;
- отосклероз (ускладнений у процесі попередніх вагітностей);
- герпес вагітних.

Спосіб застосування та дози.

Застосування препарату вперше:

Три-Регол 21+7 застосовують з 1-го дня менструації по одній таблетці на добу протягом 28 днів, в один і той же час, по можливості ввечері. Оскільки склад таблеток різного кольору різний, у перші 6 днів приймають таблетки рожевого кольору, протягом наступних 5 днів – таблетки білого кольору, після чого 10 днів приймають таблетки темно-жовтого кольору, а потім 7 днів приймають таблетки червонувато-бурого кольору. Черговість прийому таблеток різного кольору зазначена цифрами та стрілками на упаковці. Під час приймання таблеток червонувато-бурого кольору, вкритих оболонкою, настає менструальноподібна кровотеча.

Наступні 28 таблеток, вкритих оболонкою, необхідно приймати без перерви (через 4 тижні після прийому першої таблетки, вкритої оболонкою, в аналогічний день тижня).

За вказаною схемою *Три-Регол 21+7* приймають до того часу, поки бажаним є попередження вагітності. Перехід до *Три-Реголу 21+7* з іншого 21-денного перорального контрацептиву: препарат *Три-Регол 21+7* застосовують за вищевикладеною схемою. Першу таблетку *Три-Реголу 21+7* необхідно прийняти в перший день після семиденної перерви.

Якщо попередній контрацептивний засіб містив 22 таблетки, тоді першу таблетку препарату *Три-Регол 21+7* необхідно прийняти в перший день після шестиденної перерви. У випадку, якщо попередній контрацептивний засіб містив 28 таблеток, то першу таблетку препарату *Три-Регол 21+7* необхідно прийняти без перерви.

Перехід до прийому препарату *Три-Регол 21+7* від препарату «міні», який містить прогестаген: першу таблетку препарату *Три-Регол 21+7* необхідно прийняти в перший день менструації, навіть у тому випадку, якщо таблетка «міні» вже була прийнята. У цьому випадку рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання таблеток.

Після абортів або після викидня в першому триместрі вагітності застосування препарату слід розпочинати негайно в той же день після операції.

Після пологів або абортів у другому триместрі вагітності прийом препарату слід розпочинати не раніше першого дня менструації після першого двофазного циклу. Як правило, перший двофазний цикл вкорочуються внаслідок передчасної овуляції. Якщо прийом препарату розпочинати вже при появі першої спонтанної кровотечі, попередження передчасної овуляції може не відбутися, тому в перші два тижні циклу контрацепція може виявитися ненадійною. Надійний контрацептивний ефект настає тільки під час другого циклу прийому препарату.

Пропущені таблетки: якщо жінка своєчасно з будь-якої причини не прийняла таблетку, слід прийняти її протягом 12 годин. У цьому випадку немає необхідності в застосуванні додаткових методів контрацепції. Інші таблетки треба приймати у звичайний час. У разі, якщо пройшло більше 12 годин, необхідно прийняти останню пропущену таблетку (пропустивши інші неприйняті таблетки) і продовжувати прийом препарату у звичайному режимі. У цьому випадку в наступні 7 днів необхідно застосовувати додаткові негормональні методи контрацепції (бар'єрні методи, сперміциди).

Це не стосується таблеток червонувато-бурого кольору, оскільки вони не містять гормонів.

Шлунково-кишкові захворювання: при наявності блювання або діареї знижується ефективність препарату через неповне всмоктування діючих речовин. Необхідно застосовувати додаткові негормональні методи контрацепції (бар'єрні методи, сперміциди) поки симптоми присутні і протягом наступних 7 днів для попередження передчасної кровотечі.

Побічні реакції. Дуже часто відзначали (> 10 %) міжменструальні кровотечі, нудоту, збільшення або зменшення маси тіла, біль у молочних залозах, відчуття їх напруженості, головний біль. Зазначені побічні явища мають тимчасовий характер і проходять самостійно.

За системами органів і за частотою появи (дуже поширені: $\geq 10\%$; поширені: $\geq 1\%$ - $<10\%$; непоширені: $\geq 0,1\%$ - $<1\%$; рідко поширені: $\geq 0,01\%$ - $<0,1\%$; дуже рідко поширені: $<0,01\%$) побічні ефекти можуть бути наступні:

загальні розлади:

поширені: збільшення маси тіла, затримка рідини.

Пухлини:

непоширені: рак молочних залоз, рак шийки матки, гепатоцелюлярна карцинома, аденома печінки.

З боку імунної системи:

непоширені: червоний вовчак;

частота невідома: реакції гіперчутливості.

З боку обміну речовин:

непоширені: підвищення рівня тригліцеридів плазми крові, підвищення рівня цукру в крові, зниження толерантності до глюкози.

Психічні розлади:

поширені: зміна лібідо, депресія, дратівливість.

З боку нервової системи:

поширені: головний біль, підвищена збудливість;

непоширені: підвищена стомлюваність;

дуже рідко поширені: хорея;

частота не відома: запаморочення, погіршення перебігу епілепсії.

З боку органа зору:

поширені: дискомфорт при використанні контактних лінз, розлад зору.

З боку органа слуху:

непоширені: отосклероз.

З боку серцево-судинної системи:

поширені: мігрень;

непоширені: підвищення артеріального тиску, венозна тромбоемболія, емболія легеневої артерії, тромбози (тромбоз сітківки, мезентеріальний тромбоз, тромбоз органів малого тазу, нижніх кінцівок), тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок, артеріальні тромбоемболічні розлади (інфаркт міокарда, емболія судин мозку, інсульт).

З боку шлунково-кишкового тракту:

поширені: нудота;

непоширені: блювання, діарея, жовчокам'яна хвороба, панкреатит;

рідко поширені: виразковий коліт, хвороба Крона.

З боку гепатобіліарної системи:

непоширені: гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

поширені: вугри;

непоширені: шкірні висипання, кропив'янка, випадання волосся, вузлувата еритема, ексудативна мультиформна еритема, хлоазми;

частота не відома: гіпертрихоз, себорея.

З боку опорно - рухового апарату:

частота не відома: відчуття важкості в ногах.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз:

поширені: міжменструальні кровотечі, аменорея, гіпоменорея, відчуття напруженості молочних залоз.

непоширені: зміна секреції піхви, мікози піхви, поява секрету з молочних залоз.

У період застосування таблеток червонувато-бурого кольору можуть виникнути наступні побічні реакції: подразнення шлунково-кишкового тракту, запор, блювання, діарея, забарвлення калу в чорний колір, потемніння емалі зубів.

Передозування. Симптоми при випадковому передозуванні: виражений головний біль, диспептичні розлади (нудота). Піхвові кровотеча внаслідок відміни препарату.

Лікування: препарат відміняється, лікування – симптоматичне. Спеціального антидоту немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При встановленні вагітності прийом препарату необхідно негайно припинити, так як, за даними деяких досліджень, прийом пероральних гормональних протизаплідних засобів на ранніх стадіях вагітності невеликою мірою збільшують ризик аномалій розвитку плода. Інші дослідження не підтвердили ці дані.

Годування груддю. Гормональні протизаплідні засоби можуть знижувати виділення і змінювати склад молока, а також у невеликій кількості проникають у материнське молоко, тому прийом цих препаратів під час годування груддю протипоказаний.

Діти. Препарат не призначений для прийому дітьми до 18 років.

Особливості застосування. Перед початком застосування препарату необхідно провести загальне медичне і гінекологічне обстеження (насамперед вимірювання артеріального тиску, визначення рівня цукру в крові та сечі, дослідження функції печінки, обстеження молочних залоз, цитологічний аналіз мазка) для виключення пов'язаних із ризиком захворювань і вагітності.

Особлива обережність потрібна при застосуванні препарату при наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, захворювань серця неішемічної етіології, при порушенні функції нирок, варикозному розширенні вен, флебіті, отосклерозі, розсіяному склерозі, епілепсії, малій хорей, інтермітуючій порфірії, прихованій тетанії, бронхіальній астмі, доброякісних пухлинах матки, ендометріозі або мастопатії.

Під час прийому препарату необхідно проводити медичний контроль не рідше ніж кожні 6 місяців. При наявності захворювання печінки необхідно контролювати функцію печінки кожні 2-3 місяці.

Застосовувати пероральну гормональну контрацепцію допускається не раніше, ніж через 6 місяців після перенесеного вірусного гепатиту за умови нормалізації показників функції печінки.

При тривалому застосуванні статевих гормонів зрідка спостерігали доброякісні, дуже рідко – злоякісні пухлини печінки, які в окремих випадках можуть призвести до загрозливих для життя кровотеч у черевній порожнині. При появі вираженого гострого болю у верхній частині живота, збільшенні печінки або при появі ознак інтраперитонеальної кровотечі може виникнути підозра на наявність пухлини печінки. У разі необхідності слід припинити прийом препарату.

У великій кількості епідеміологічних досліджень вивчали частоту появи раку яєчників, ендометрія, шийки матки та раку молочних залоз у жінок, які приймають комбіновані пероральні протизаплідні засоби. Дослідження довели, що комбіновані пероральні протизаплідні засоби захищають жінок від раку яєчників та ендометрія.

Деякі дослідження реєстрували підвищення частоти захворюваності на рак шийки матки серед жінок, які тривалий час приймали комбіновані пероральні протизаплідні засоби, але результати неоднозначні. У формуванні раку шийки матки мають місце сексуальна поведінка та інші фактори, тому зв'язок між раком шийки матки і застосуванням комбінованих пероральних протизаплідних засобів неоднозначний.

Рак молочних залоз рідко зустрічається серед жінок молодше 40 років, незалежно від того, приймають чи ні пероральні протизаплідні засоби. Ризик формування раку зростає з віком. Кількість діагностованих злоякісних пухлин молочних залоз менший серед жінок, які приймають пероральні протизаплідні засоби, у порівнянні із загальним ризиком.

Про ризик формування раку молочних залоз необхідно інформувати жінку, і з урахуванням цього і того, що ці засоби створюють захист від раку яєчників і ендометрія, жінка повинна прийняти рішення про прийом препарату.

При відсутності кровотечі продовжувати прийом препарату допускається тільки після виключення вагітності.

При появі межменструальних кровотеч прийом *Три-Регола 21+7* слід продовжувати, оскільки в більшості випадків ці кровотечі припиняються спонтанно. Якщо межменструальні кровотечі не зникають або повторюються, необхідно пройти гінекологічне обстеження для виключення гінекологічної патології.

Серед жінок, які приймають пероральні протизаплідні засоби, що містять естроген, може збільшуватися ризик розвитку тромбоемболічних захворювань (інфаркт мозку, серцевого м'яза, субарахноїдальна геморагія). Після цих захворювань одужання може бути неповним, і рідко вихід із цих станів може бути летальним.

Застосування будь-якого комбінованого перорального протизаплідного препарату збільшує ризик венозних тромбоемболічних захворювань. Ризик цих захворювань досягає максимуму на першому році прийому препаратів. Цей підвищений ризик менший за ризик венозних тромбоемболічних захворювань, виявлених під час вагітності, що становить 60 випадків на 100 000 вагітностей (1-2 % цих випадків закінчуються летально).

Вірогідність появи тромбоемболічних захворювань при застосуванні пероральних протизаплідних засобів, які містять 30 мкг етинілестадіолу і левоноргестрел – 20 випадків із 100 000 жінок на рік.

Деякі фактори збільшують ризик появи тромбоемболічних захворювань (наприклад, куріння, ожиріння, варикозне розширення вен, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, мігрень). Перед початком курсу застосування і при наявності цих факторів необхідно визначити, чи обраний комбінований протизаплідний засіб є оптимальним для жінки.

У жінок, які застосовували комбіновані пероральні контрацептиви, може збільшитись ризик появи тромбоемболічних захворювань. Цей ризик підвищується з віком і головним чином у жінок, що курять. Тому жінкам старше 35 років, які приймають пероральний контрацептив, рекомендується повністю відмовитися від куріння.

У розвитку тромбоемболічних захворювань відіграє роль наявність тромбоемболічних захворювань у молодому віці і в родинному анамнезі, а також порушення гемостазу.

Негайно слід припинити прийом таблеток:

– у разі появи першого або нетипово сильновираженого головного болю за типом мігрені, що посилюється, при значному погіршенні гостроти зору та втраті чутливості, при підозрі на тромбоз або інфаркт;

– при різкому підвищенні артеріального тиску, жовтяниці або гепатиті без жовтяниці, при виникненні генералізованого свербіжув всього тіла або при почастішанні епілептичних нападів;

– при запланованій операції (за 4 тижні до операції), при тривалій іммобілізації (наприклад, після нещасних випадків) і при наявності вагітності.

Таблетки червонувато-бурого кольору не містять гормонів і забезпечують безперервний прийом препарату. Вони містять заліза фумарат у дозі, яка є недостатньою для лікування залізодефіцитної анемії, але цю дозу заліза необхідно враховувати при призначенні інших препаратів, які містять залізо.

Зміна лабораторних параметрів: під дією пероральних протизаплідних таблеток, що містять естроген, може змінюватися рівень деяких лабораторних параметрів (функціональні показники печінки, нирок, надниркових залоз, щитовидної залози, показники згортання крові та фібринолітичних факторів, рівні ліпопротеїнів та транспортних протеїнів).

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому його не можна застосовувати при спадковій непереносимості галактози, лактазній недостатності Лаппа або при порушенні всмоктування глюкози-галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі

з іншими механізмами. Дослідження з вивчення можливого впливу препарату *Три-Регол 21+7* на здібності, необхідні для керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, не проводились.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. *Три-Регол 21+7* слід застосовувати обережно одночасно:

– з лікарськими препаратами, що індукують мікросомальні ферменти, збільшуючи кліренс статевих гормонів (наприклад, фенітоїн, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин, і, можливо, також, окскарбазепін, топірамат, фельбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять звіробій);

– з ампіциліном, рифампіцином, хлорамфеніколом, неоміцином, пеніциліном В, сульфаніламидами, тетрациклінами, дигідроерготаміном, транквілізаторами, фенілбутазоном (ці препарати можуть зменшувати контрацептивний ефект, тому рекомендується застосовувати інший, негормональний контрацептивний метод);

– з антикоагулянтами, похідними кумарину або індиндіону (може виникнути необхідність визначити протромбіновий час і змінити дозу антикоагулянта);

– з трициклічними антидепресантами, мапротиліном, бета-блокаторами (може збільшитися біодоступність і у зв'язку з цим – токсичність);

– з пероральними антидіабетичними препаратами, інсуліном (може виникнути необхідність змінити їх дозу);

– з бромокриптином (зниження ефективності);

– з гепатотоксичними препаратами, насамперед з дантроленом (ризик посилення гепатотоксичності, особливо у жінок старше 35 років).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Комбіновані пероральні протизаплідні препарати блокують дію гонадотропінів.

Первинна дія цих препаратів спрямована на гальмування овуляції. Препарат викликає зміну цервікального слизу, що утруднює проходження сперматозоїдів у порожнину матки та впливає на ендометрій, тим самим зменшуючи можливість імплантації. Усе це сприяє запобіганню вагітності.

Фармакокінетика.

Левоноргестрел.

Всмоктування: левоноргестрел всмоктується швидко (час повного всмоктування менш ніж

4 години). Біологічна доступність практично 100 % через відсутність первинного метаболізму.

Розподіл: більша частина левоноргестрелу зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами і глобуліном, що зв'язує статеві гормони.

Виділення: період напіввиведення левоноргестрелу показує індивідуальну мінливість і варіює у межах від 8 до 30 годин. Левоноргестрел виділяється з сечею і калом у формі метаболітів (сульфатних і глюкуронідних кон'югатів).

Етинілестрадіол.

Всмоктування: етинілестрадіол всмоктується швидко і практично повністю. Після перорального приймання біологічна доступність 38-48 %.

Розподіл: етинілестрадіол майже повністю зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами.

Виділення: етинілестрадіол розщеплюється шляхом пресистемної кон'югації. Проходить через стінку кишечника (перша фаза метаболізму) та потрапляє в печінку, де відбувається кон'югація (друга фаза метаболізму). Найважливіші метаболіти першої фази метаболізму

2-ОН-етинілестрадіол і 2-метокси-етинілестрадіол. Як етинілестрадіол, так і метаболіти першої фази виділяються у вигляді кон'югатів (сульфати і глюкуроніди) в жовч і потрапляють в печінково-кишковий обіг. Час напіввиведення – $26 \pm 6,8$ години. Приблизно 40 % виділяється з сечею і приблизно 60 % – з калом.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з глянцевою поверхнею.

Білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з глянцевою поверхнею.

Темно-жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з глянцевою поверхнею.

Червонувато-бурі глянцеві круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Препарат зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 28 таблеток у блістері (6 таблеток рожевого кольору, 5 таблеток білого кольору, 10 таблеток темно-жовтого кольору, 7 таблеток червонувато-бурого кольору), по 1 або 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ „Гедеон Рхтер”, Угорщина.

Місцезнаходження. Н-1103, Будапешт, вул. Демер, 19-21, Угорщина.