МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Триквилар® (Triquilar®)

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015641/01- 200214
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

П N015641/01

Торговое название

Триквилар®

Международное непатентованное наименование или группировочное название

Левоноргестрел+Этинилэстрадиол&

Лекарственная форма

Таблетки покрытые оболочкой

Состав

Ядро:

активные компоненты:

- *каждая белая таблетка (Триквилар®5) содержит:* 0,075 мг левоноргестрела и 0,04 мг этинилэстрадиола,

- *каждая светло-коричневая таблетка (Триквилар®6) содержит:* 0,05 мг левоноргестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола,

- *каждая желтая таблетка (Триквилар®10) содержит:* 0,125 мг левоноргестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола.

Вспомогательные компоненты:

- *каждая белая таблетка (Триквилар®5) содержит:* лактозы моногидрат 33,035 мг, крахмал кукурузный 18,000 мг, повидон-25 тыс. 2,100 мг, тальк 1,650 мг, магния стеарат 0,100 мг.

- *каждая светло-коричневая таблетка (Триквилар®6) содержит:* лактозы моногидрат 33,070 мг, крахмал кукурузный 18,000 мг, повидон-25 тыс. 2,100 мг, тальк 1,650 мг, магния стеарат 0,100 мг.

- *каждая желтая таблетка (Триквилар®10) содержит:* лактозы моногидрат 32,995 мг, крахмал кукурузный 18,000 мг, повидон-25 тыс. 2,100 мг, тальк 1,650 мг, магния стеарат 0,100 мг.

Оболочка:

- *каждая белая таблетка (Триквилар®5) содержит:* сахароза 19,660 мг, повидон-700 тыс. 0,171 мг, макрогол-6000 2,180 мг, кальция карбонат 8,697 мг, тальк 4,242 мг, воск горный гликолиевый 0,050 мг.

- *каждая светло-коричневая таблетка (Триквилар®6) содержит:* сахароза 19,297 мг, повидон-700 тыс. 0,188 мг, макрогол-6000 2,139 мг, кальция карбонат 8,582 мг, тальк 4,186 мг, глицерол 85% 0,136 мг, воск горный гликолиевый 0,050 мг, титана диоксид 0,272 мг, краситель железа оксид желтый 0,068 мг, краситель железа оксид красный 0,082 мг.

- *каждая желтая таблетка (Триквилар®10) содержит:* сахароза 19,223 мг, повидон-700 тыс. 0,187 мг, макрогол-6000 2,131 мг, кальция карбонат 8,559 мг, тальк 4,175 мг, глицерол 85% 0,135 мг, воск горный гликолиевый 0,050 мг, титана диоксид 0,270 мг, краситель железа оксид желтый 0,270 мг.

Описание

Триквилар®5: таблетки покрытые оболочкой белого цвета круглой формы. Вид на изломе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – белая.

Триквилар®6: таблетки покрытые оболочкой светло-коричневого цвета круглой формы. Вид на изломе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – светло-коричневая.

Триквилар®10: таблетки покрытые оболочкой желтого (охры) цвета круглой формы. Вид на изломе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – желтая.

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ

G03AB03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Триквилар® - низкодозированный трехфазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект препарата Триквилар® осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и повышение вязкости секрета шейки матки, в результате чего он становится непроницаемым для сперматозоидов.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КОК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о том, что снижается риск развития рака эндометрия и рака яичников.

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

Фармакокинетика

- *Левоноргестрел*

Абсорбция. После перорального приема левоноргестрел быстро и полностью всасывается, его максимальная концентрация в плазме крови, равная 2,3 нг/мл, достигается примерно через 1 час. После однократного приема внутрь 0,125 мг левоноргестрела вместе с 0,03 мг этинилэстрадиола (что соответствует наибольшему содержанию левоноргестрела в трехфазном препарате), наивысшая концентрация в плазме, составляющая 4,3 нг/мл, определялась приблизительно через час. При пероральном приеме левоноргестрел почти полностью биодоступен.

Распределение. Левоноргестрел связывается альбумином плазмы крови и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободном виде находится только 1,4% общей концентрации в плазме крови; тогда как 55% специфически связаны с ГСПГ и около 44% - не специфически с альбумином. В результате индукции этинилэстрадиолом синтеза связывающего белка, фракция, связанная с ГСПГ повышается, в то время как связанная с альбумином фракция снижается. Кажущийся объем распределения левоноргестрела равен приблизительно 128 л после однократного приема внутрь таблетки препарата Триквилар®, содержащей 0,125 мг левоноргестрела.

Метаболизм. Левоноргестрел полностью метаболизируется, проходя характерные для стероидов пути метаболизма. После однократного перорального приема 0,125 мг

левоноргестрела скорость клиренса из плазмы составляет примерно 1,0 мл/мин/кг.

Выведение. Концентрация левоноргестрела в плазме крови подвергается двухфазному снижению. Период полувыведения в терминальную фазу составляет около 22 часов. Левоноргестрел в неизмененном виде не выводится, а только в виде метаболитов, которые выводятся почками и через кишечник с периодом полувыведения около 24 часов в соотношении примерно 1:1.

Равновесная концентрация. На фармакокинетику левоноргестрела влияет содержание ГСПГ в плазме крови, который за 21-дневный курс приема препарата Триквилар® увеличивается примерно в два раза. В результате ежедневного приема препарата концентрация левоноргестрела в плазме увеличивается примерно в четыре раза, а равновесная концентрация достигается во второй половине 21-дневного курса. При равновесной концентрации объем распределения и скорость клиренса сокращаются соответственно до 52 л и 0,5 мл/мин/кг.

- *Этинилэстрадиол*

Абсорбция. После приема внутрь этинилэстрадиол всасывается быстро и полностью. Максимальная концентрация в плазме крови, равная примерно 116 пг/мл, достигается за 1,3 часа. Во время всасывания и "первого прохождения" через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45%, причем отмечаются значительные индивидуальные различия в пределах 20-65%.

Распределение. Этинилэстрадиол практически полностью (98%), хотя и неспецифично, связывается альбумином. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПГ. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола равен 2,8-8,6 л/кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации, как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Первичный метаболизм этинилэстадиола 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 с глюкуронидами и сульфатами. Скорость метаболического клиренса из плазмы крови составляет 2,3-7 мл/мин/кг.

Выведение. Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови уменьшается, причем уменьшение 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 с желчью в соотношении 4:6; с периодом полувыведения около 24 часов.

Равновесная концентрация. Вследствие различий периода полувыведения конечной фазы равновесная концентрация этинилэстрадиола в плазме крови при ежедневном приеме достигается примерно через неделю. К окончанию лечения максимальная концентрация этинилэстрадиола составляет 132 пг/мл и достигается через 1,3 ч.

Показания к применению

Контрацепция.

Противопоказания

Препарат Триквилар® противопоказан при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения).
- Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.
- Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза (см. «Особые указания»).
- Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функциональных проб печени).

- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Период грудного вскармливания.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Триквилар®.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- До наступления овуляторных циклов и после наступления менопаузы.

Применение с осторожностью

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае:

- Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников; ожирение (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2); дислипопротеинемия (например, высокая концентрация холестерина в крови), артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; заболевания клапанов сердца; нарушения сердечного ритма, длительная иммобилизация (обездвиженность), серьезные хирургические вмешательства, обширная травма.
- 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; а также флебит поверхностных вен.
- Гипертриглицеридемия.
- Заболевания печени легкой и средней степени тяжести.
- Заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз,

заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Триквилар® противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

Если беременность выявляется во время приема препарата Триквилар®, препарат следует сразу же отменить. Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили никакого повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности или тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Прием КОК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение противопоказано при грудном вскармливании. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов проникает в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Календарная упаковка содержит 21 таблетку. Прием таблеток всегда начинается с таблетки, помеченной цифрой 1, а затем продолжается ежедневно по стрелкам.

К упаковке прилагается самоклеящаяся этикетка с календарем приема. Следует выбрать наклейку, соответствующую названию дня приема первой таблетки, и наклеить ее сверху над цифрами от 1 до 7. Теперь каждая таблетка промаркирована определенным днем недели и можно узнать, была ли принята таблетка в этот день или нет.

Таблетки принимают в одно и то же время каждый день, запивая небольшим количеством воды, следуя по направлению стрелки, пока все таблетки не будут приняты. В течение последующих 7 дней принимать таблетки не надо. Обычно менструальноподобное кровотечение начинается на 2-3 день после приема последней таблетки препарата Триквилар®. Прием таблеток из новой упаковки начинают на 8-ой день, даже если кровотечение продолжается. Это означает, что женщина всегда будет начинать таблетки из новой упаковки в один и тот же день недели, и, что кровотечение "отмены" будет примерно в один и тот же день каждого месяца.

Как начать прием препарата Триквилар®

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

Прием препарата Триквилар® начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

- *При переходе с других* КОК, *вагинального кольца или контрацептивного пластыря.*

Можно начинать прием препарата Триквилар® на следующий день после того, как будет принята последняя таблетка из текущей упаковки КОК (т.е., без перерыва в приеме). Если текущая упаковка содержит 28 таблеток, можно начать прием препарата Триквилар® на следующий день после приема последней активной таблетки. Также можно начать прием позже, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке).

Прием препарата Триквилар® следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

- *При переходе с контрацептивных препаратов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат), или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива (Мирена®).*

Можно перейти с «мини-пили» на препарат Триквилар® 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 необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

- *После аборта в первом триместре беременности.*

Женщина может начать прием препарата немедленно. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацептивной защите.

- *После родов или аборта во втором триместре беременности.*

Рекомендуется начать прием препарата на 21-28 день после родов, если женщина не вскармливает грудью, или после аборта во втором триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако, при половом контакте до начала приема препарата Триквилар® необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблеток, тем больше вероятность беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- Прием препарата никогда не должен быть прерван, более чем на 7 дней.
- 7 дней непрерывного приема таблеток требуются для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Соответственно могут быть даны следующие рекомендации:

- *Первая неделя приема препарата*

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

- *Вторая неделя приема препарата*

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время.

При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске

двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

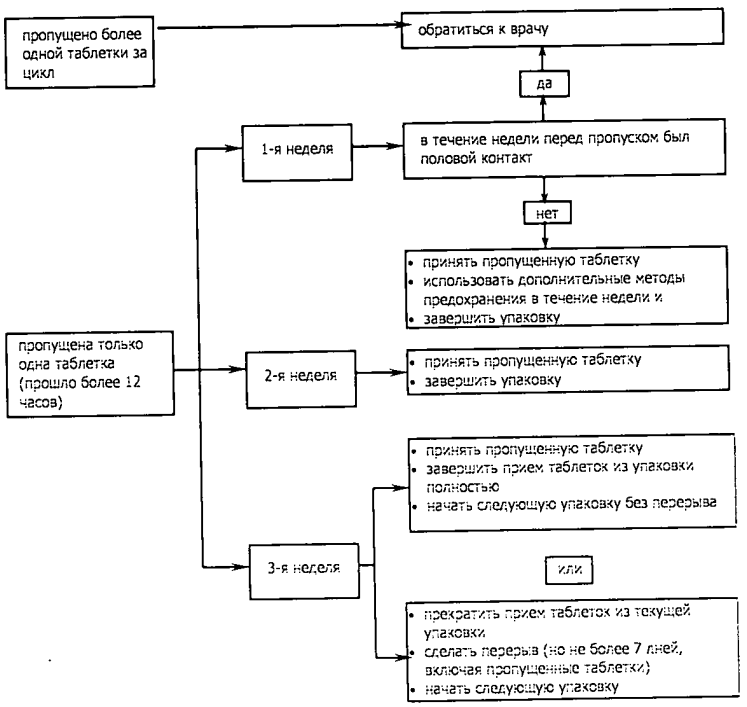
- *Третья неделя приема препарата*

Риск снижения надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом если в 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает, прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из следующей упаковки следует начать сразу же. Кровотечение "отмены" маловероятно, пока не закончатся таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться кровотечения различной степени интенсивности (от «мажущих» до «прорывных») во время приема таблеток.

2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв на 7 дней, включая день пропуска таблеток и затем начать прием таблеток из новой упаковки.

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



Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

Если у женщины была рвота или диарея в пределах 3-4 часов после приема таблеток, всасывание может быть неполным и должны быть приняты дополнительные контрацептивные меры. В этих случаях следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, женщина должна продолжить прием препарата, используя последние 10 таблеток (под цифрами от 12 до 21) из другой упаковки препарата Триквилар®, не делая при этом перерыва в приеме. Таким образом, цикл может быть удлинен на срок до 10 дней вплоть до конца второй упаковки. На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» маточные кровотечения. Регулярный прием препарата Триквилар® затем возобновляется после обычного 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить следующий перерыв в приеме таблеток на желаемое количество дней. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения "отмены" и, в дальнейшем, будут «мажущие» выделения или «прорывные» кровотечения во время приема таблеток из второй упаковки (так же как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

Дополнительная информация для отдельных групп пациенток

Дети и подростки

Препарат Триквилар® противопоказан до установления овуляторных циклов.

Пациентки в постменопаузе

Не применимо. Препарат Триквилар® протипопоказан после наступления менопаузы.

Пациентки с нарушениями функции печени

Препарат Триквилар® противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму. См. также раздел «Противопоказания».

Пациентки с нарушениями функции почек

Препарат Триквилар® специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких пациенток.

Побочное действие

При приеме КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения.

Сообщалось также об отсутствии менструальноподобных кровянистых выделений, о скудных, обильных, болезненных, ациклических менструальноподобных кровянистых выделениях.

На фоне приема КОК у женщин наблюдались и другие нежелательные эффекты, связь которых с приемом препаратов не подтверждена, но и не опровергнута.

Система органов	Часто (≥1/100)	Нечасто (≥1/1000 и <1/100)	Редко (<1/1000)
Орган зрения			непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
Желудочно-кишечный тракт	тошнота, боль в животе	рвота, диарея	
Иммунная система			аллергические реакции
Общие симптомы	увеличение массы тела		снижение массы тела
Обмен веществ и питание		задержка жидкости	
Нервная система	головная боль	мигрень	
Психика	снижение настроения, перепады настроения	снижение либидо	повышение либидо
Половые органы и молочные железы	Боль/ болезненность в молочных железах, нагрубание молочных желез	гипертрофия молочных желез	выделения из влагалища, выделения из молочных желез
Кожа и подкожные ткани		сыпь, крапивница	узловатая эритема, многоформная эритема

Сообщалось о следующих серьезных нежелательных явлениях у женщин, использующих КОК. Данные нежелательные явления обсуждены в разделе «Особые указания»:

- Венозные тромбоэмболические нарушения.
- Артериальные тромбоэмболические нарушения.
- Цереброваскулярные нарушения.
- Повышение артериального давления.
- Гипертриглицеридемия.
- Нарушение толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистивность.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).
- Нарушение функциональных показателей печени.
- Хлоазма.
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.
- Наступление или ухудшение состояний, для которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и /или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом; болезнь Крона; язвенный колит; рак шейки матки.
- Головокружение.
- Холецистит.
- Острый панкреатит.
- Нарушение зрения.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, использующих КОК, повышена весьма незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинная связь возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена. Дополнительную информацию смотрите в разделе «Противопоказания» и «Особые указания».

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами (индукторами микросомальных ферментов печени и некоторыми антибиотиками) может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности. Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к препарату Триквилар®, или выбрать другой метод контрацепции. Сообщалось о следующих типах взаимодействия.

Влияние на печеночный метаболизм: применение препаратов, индукторов микросомальных ферментов печени, может привести к увеличению клиренса половых гормонов. К таким лекарственным средствам относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин; также есть предположения в отношении окскарбазепина, топирамата, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации также потенциально могут влиять на печеночный метаболизм.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию: по данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклины) могут снижать кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов, тем самым, снижая концентрацию этинилэстрадиола.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты печени, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (кроме рифампицина и гризеофульвина) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если период использования барьерного метода предохранения заканчивается позже, чем таблетки в упаковке, нужно переходить к следующей упаковке препарата Триквилар® без обычного перерыва в приеме таблеток.

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях.

Особые указания

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

- *Заболевания сердечно-сосудистой системы*

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением комбинированных пероральных контрацептивов и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приёме КОК. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов.

Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК (к которым относится препарат Триквилар®) или возобновления применения одного и того же или разных КОКпосле перерыва между приемами препарата в 4 недели и более. Полученные данные свидетельствуют о том, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (< 50 мкг этинилэстрадиола) в два-три раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

В очень редких случаях ВТЭ может привести к серьезным функциональным нарушениям и в 1-2 % случаев к летальному исходу.

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при применении любых КОК.

Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КОК отсутствует.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) заключаются в следующем: 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; тахикардия или аритмия. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более или менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, в конечностях, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, дезориентация и дизартрия; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; тахикардия или аритмия.

Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается при наличии множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза:

- отягощенного семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). Некоторые показатели крови могут свидетельствовать о предрасположенности к венозному или артериальному тромбозу, а именно резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит белка С, дефицит белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
- повышенных концентрациях продуктов жирового обмена – холестерина и триглицеридов в крови (дислипопротеинемия);
- подострого бактериального эндокардита;
- артериальной гипертензии;
- мигрени без сопутствующей неврологической симптоматики;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий;
- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях необходимо прекратить прием препарата Триквилар® (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации;
- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск в дальнейшем повышается, особенно у женщин старше 35 лет).

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

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий 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 во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема препарата Триквилар®.

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующих заболеваний может уменьшить связанный с ним риск. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (< 0,05 мг этинилэстрадиола).

- *Опухоли*

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

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких – 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 наличия этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

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

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, использующих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (<0,05 мг этинилэстрадиола). 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. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК

должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Лабораторные тесты

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, содержание транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Влияние на характер менструальноподобного кровотечения

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

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 КОК принимались согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого КОК принимались нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения приема препарата должна быть исключена беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Триквилар® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование

(включая УЗИ органов малого таза и цитологическое исследование эпителия шейки матки), обследование молочных желез, исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Следует предупредить женщину, что препарат Триквилар® не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

Состояния, требующие консультации врача

• Какие-либо изменения в состоянии здоровья, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах «Противопоказания» и «Применение с осторожностью»;

• Локальное уплотнение в молочной железе;

• Одновременный прием других лекарственных препаратов (см. также «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

• Если ожидается длительная неподвижность (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за 4-6 недель до предполагаемой операции);

• Необычно сильное кровотечение из влагалища;

• Пропущена таблетка в первую неделю приёма упаковки и имелся половой контакт за семь или менее дней до этого;

• Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать приём таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

Женщина должна прекратить приём таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза, инфаркта миокарда или инсульта (см. раздел «Особые указания»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не выявлено.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой. По 21 таблетке покрытой оболочкой (6 светло-коричневых, 5 белых, 10 желтых) в блистер из ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению и самоклеющейся этикеткой с календарем приема помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

Производитель

Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Деберайнерштрассе 20, D-99427 Веймар, Германия

Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Dobereinerstrasse 20, D-99427 Weimar, Germany

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18 стр. 2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

www.bayerpharma.ru

Менеджер по регистрации



Кругленко М.А.