МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN015641/01-190515
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Триквилар® (Triquilar®)
наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые оболочкой
лекарственная форма, дозировка

Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 190515 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства	**Фармакологические свойства**
Фармакодинамика	**Фармакодинамика**
Препарат Триквилар® - низкодозированный трехфазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.	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.	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 она становится непроницаемой для сперматозоидов.
У женщин, принимающих комбинирован-	У женщин, принимающих комбинирован-

ные 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 связывает-	ные 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 1 час. При пероральном приеме левоноргестрел почти полностью биодоступен. *Распределение.* Левоноргестрел связывает-

ся 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.	ся альбумином плазмы крови и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободном виде в плазме крови находится только 1,4% общей концентрации; 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.	*Метаболизм.* Левоноргестрел подвергается экстенсивному метаболизму. Основными метаболитами в плазме являются неконъюгированные и конъюгированные формы 3α, 5β-тетрагидролевоноргестрела. На основании исследований in vitro и in vivo основным ферментом, участвующим в метаболизме левоноргестрела, является CYP3A4. Клиренс из плазмы крови составляет приблизительно 1,3-1,6 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,	*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 этинилэст-	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 цикл 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 цикла приема препарата. 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. Ка-

радиола 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.	жущийся 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.

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.	**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. • Наличие высокого 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.	• 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.
Побочное действие При приеме КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых ме-	**Побочное действие** Наиболее часто описываемыми нежелательными явлениями на фоне приема препарата Триквилар® являются тошнота, боли в животе, повышение массы тела, го-

сяцев 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	
Нерв-	голов-	мигрень	

ловная боль, снижение настроения, изменение настроения, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез. Они встречаются у ≥ 1 % пациенток.

Серьезными нежелательными явлениями являются артериальные и венозные тромбоэмболии.

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

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 иммун-			аллергические реакции

ная система	ная боль		
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 инсу-

ной системы			
Общие расстройстройства	увеличение массы тела		снижение массы тела
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		задержка жидкости	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень	
Нарушения психики	снижение настроения, перепады настроения	снижение либидо	повышение либидо
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Боль/ болезненность в молочных железах, нагрубание молочных желез	гипертрофия 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

линорезистивность.

- 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 мо-

			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.

Ниже перечислены нежелательные явления с очень низкой частотой или отсроченным развитием симптомов, которые считаются связанными с группой комбинированных пероральных контрацептивов (см. также разделы "Противопоказания", "Особые указания "):

Опухоли

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

Прочие состояния

лочной железы с применением КОК не установлена. Дополнительную информацию смотрите в разделе «Противопоказания» и «Особые указания».	• Женщины с гипертриглицеридемией (повышенный риск панкреатита при применении КОК) • Повышение артериального давления • Наступление или ухудшение состояний, при 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 • У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека • Нарушения функции печени • Нарушения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность • Болезнь Крона, язвенный колит • Хлоазма *Взаимодействие* Вследствие взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами могут возникать «прорывные» кровотечения и/или снижение контрацептивного эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарствен-

	ными препаратами»).
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.	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** ***Влияние других лекарственных средств на препарат Триквилар®*** Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты, 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, в дополнение к препарату Триквилар® рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема препарата-индуктора микросомальных ферментов и еще в течение 28 дней после его отмены. Если применение препарата-индуктора микросомальных ферментов печени продолжается после приема последней таблетки препарата Триквилар® из текущей упаковки, следует начать прием таблеток из новой упаковки без обычного перерыва в приеме таблеток. Непрерывный прием препарата Триквилар® также должен быть продолжен в течение 28 дней после отмены

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.	приема препарата-индуктора микросомальных ферментов. • Ухудшение всасывания На фоне совместного приема с препаратами, усиливающими моторику желудочно-кишечного тракта (например, с метоклопрамидом), может наблюдаться ухудшение всасывания препарата Триквилар®. • Вещества, увеличивающие клиренс препарата Триквилар® (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов): фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие Зверобой продырявленный. Препараты травы Зверобоя продырявленного оказывают влияние на клиренс препарата Триквилар® еще в течение двух недель после окончания их приема. • Вещества с различным влиянием на клиренс препарата Триквилар® При совместном применении с препаратом Триквилар® многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы обратной транскрип-

	тазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. • Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов) Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать концентрации в плазме эстрогена или прогестина, или их обоих. Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки повышает концентрации этинилэстрадиола в плазме в 1,4 и 1,6 раза соответственно при совместном приеме с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола. ***Влияние комбинированных пероральных контрацептивов 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 назначение 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). Тролеандомицин может повышать риск развития внутрипеченочного холестаза при одновременном приеме с КОК.
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 си-*	**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 для решения вопроса о прекращении или продолжении приема препарата. • *Заболевания сердечно-сосудистой си-*

стемы	*стемы*
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 КОК после 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 низко дозированные 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 приве-	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). 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 КОК после 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 (< 0,05 мг 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. ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2

сти к серьезным функциональным нарушениям и в 1-2 % случаев к летальному исходу.	% случаев).
ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен~~,~~ или эмболия легочной артерии, может произойти при применении любых КОК.	ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия 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.	Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки.
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 тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают следующее: односторонний отек нижней конечности или по ходу вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов в пораженной 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	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 ды-

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.	хательных путей). Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности в области лица, конечностей, 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 сильная 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 или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; тахикардия или аритмия. Артериальная тромбоэмболия может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу. У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать воз-

	можность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием препарата Триквилар® противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).
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);	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 развитию венозного или артериального тромбоза, а именно резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина 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 концентраций продуктов

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

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	риоде. 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

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 случа-	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 количества случаев 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 них диагностируются более ранние клинические формы рака молочной железы, 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 – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случа-

ях 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.	ях 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	• *Другие состояния* У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) во время приема КОК возможно повышение риска развития панкреатита. Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение отмечалось 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: холестатическая желтуха и/или зуд; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиден-

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	гама; 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. 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, как правило, нет необходимости в коррекции дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, применяющих 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.	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.	**Лабораторные тесты** Применение таких препаратов, как Трикивилар®, может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры печени, щитовидной железы, функцию почек и надпочечников, концентрацию транспортных протеинов в плазме (например, глобулин, связывающий кортикостероиды, 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: при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.	**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 адапта-	***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

ции, 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 осмот-	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 препарат Триквилар® принимался согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого препарат Триквилар® принимался 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 ис-

ров 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	следований 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

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»).	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»).

Менеджер по регистрации Кругленко М.А.