

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Триквілар®
(Triquilar®)

Склад:

діючі речовини: ethynylestradiol, levonorgestrel;

1 циклова упаковка містить 21 (6 світлокоричневих, 5 білих, 10 охрових (жовтих)) драже;

1 світлокоричнєве драже містить

етинілестрадіолу 0,030 мг;

левоногестрелу 0,050 мг;

1 біле драже містить

етинілестрадіолу 0,040 мг;

левоногестрелу 0,075 мг;

1 охрове (жовте) драже містить

етинілестрадіолу 0,030 мг;

левоногестрелу 0,125 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, полівідон 25 000, тальк, магнію стеарат, сахароза, полівідон 700 000, макрогол 6 000, кальцію карбонат, гліцерин 85 %, титану діоксид, заліза оксид (пігмент червоний), заліза оксид (пігмент жовтий), віск монтангліколевий.

Лікарська форма. Драже.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Код АТС G03A B03.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не можна застосовувати за наявності жодного із нижчезазначених станів або захворювань. У разі, якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше при застосуванні КПК, приймання препарату слід негайно припинити.

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого із компонентів препарату.

Венозні або артеріальні тромботичні/тромбоемболічні явища (наприклад, тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) або церебро-васкулярний розлад нині або в анамнезі.

Наявність нині або в анамнезі продромальних симптомів тромбозу (наприклад, транзиторна ішемічна атака, стенокардія).

Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.

Цукровий діабет з ураженням судин.

Наявність тяжких або множинних факторів ризику щодо венозного або артеріального тромбозу також може стати протипоказанням (див. розділ “Особливості застосування”).

Панкреатит нині або в анамнезі, якщо він пов’язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією.

Наявність нині або в анамнезі тяжких захворювань печінки, доки показники функції печінки не

повернуться до нормальних значень.

Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).

Відомі або підозрювані гормонозалежні (від статевих гормонів) злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз).

Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.

Відома чи підозрювана вагітність.

Спосіб застосування та дози.

Як приймати препарат Триквілар

При правильному застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) випадки неефективності становлять приблизно 1 % на рік. Неефективність може збільшуватися при пропуску приймання драже або внаслідок неправильного застосування.

Драже слід приймати щодня згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат приймають по 1 драже на добу упродовж 21 дня поспіль. Приймання драже з кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення 7-денної перерви у прийманні препарату.

Як починати приймання препарату Триквілар

Застосування препарату слід розпочинати у день 1 природного циклу жінки (тобто перший день менструальної кровотечі).

Рекомендації у випадку розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У випадку тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Якщо протягом 3-4 годин після приймання драже сталося блювання, доцільно скористатися рекомендаціями щодо пропуску приймання драже.

Побічні реакції.

Будь ласка, зверніть увагу на інформацію, описану в розділі “Особливості застосування”.

Повідомлялося про небажані ефекти при застосуванні КПК, однак їх зв'язок з прийманням КПК не був ані підтверджений, ані спростований:

Органи та системи	Поширені ($\geq 1/100$)	Непоширені ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$)	Рідко поширені ($< 1/1000$)
Орган зору			Непереносимість контактних лінз
Шлунково-кишковий тракт	Нудота, абдомінальний біль	Блювання, діарея	
Імунна система			Гіперчутливість
Обстеження	Збільшення маси тіла		Зменшення маси тіла
Порушення метаболізму		Затримка рідини	
Нервова система	Головний біль	Мігрень	
Психічні розлади	Пригнічений настрій, зміна настрою	Зниження лібідо	Підвищення лібідо
Репродуктивна система та молочні залози	Болочість молочних залоз, відчуття їх напруженості	Збільшення молочних залоз	Зміни вагінальної секреції, поява секреції із молочних залоз

Шкіра та підшкірна клітковина		Висип, кропив'янка	Вузливата еритема, ексудативна мультиформна еритема
-------------------------------	--	--------------------	---

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати його симптоми.

Передозування.

Про серйозні негативні ефекти внаслідок передозування не повідомлялось. Можуть спостерігатись такі симптоми передозування: нудота, блювання, а у молодих дівчат - незначна кровотеча із піхви. Жодних антидотів не існує, лікування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності. У разі настання вагітності під час застосування препарату Триквілар, його приймання необхідно припинити. Проте результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, які народились від жінок, які приймали КПК до вагітності, так само як і на існування тератогенної дії при ненавмисному застосуванні КПК у ранні терміни вагітності.

КПК можуть впливати на лактацію, оскільки під їх впливом може зменшуватись кількість грудного молока, а також змінюватись його склад. Зважаючи на це, КПК не рекомендується приймати у період годування груддю. Діючі речовини, що входять до складу препарату та/або їх метаболіти у невеликих кількостях виділяються з грудним молоком, хоча немає даних, що це негативно впливає на здоров'я немовляти.

Особливості застосування.

- Циркуляторні порушення

На підставі результатів епідеміологічних досліджень припускається існування зв'язку між застосуванням КПК та підвищенням ризику виникнення венозних та артеріальних тромботичних і тромбоемболічних захворювань, таких як інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії. Наведені стани виникають рідко.

Ризик виникнення венозної тромбоемболії найвищий протягом першого року застосування будь-якого КПК.

Фактори, що підвищують ризик виникнення венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ або цереброваскулярного розладу:

- вік;
- паління (при інтенсивному палінні ризик зростає з віком, особливо у жінок після 35 років);
- сімейний анамнез (наприклад, випадки венозної або артеріальної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно ранньому віці). Якщо існує підозра на спадкову схильність до цих порушень, жінка повинна звернутися за консультацією до фахівця перед вирішенням питання про застосування будь-якого КПК;
- ожиріння (індекс маси тіла - більше 30 кг/м²);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- захворювання клапанів серця;

- фібриляція передсердь;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, тяжкі травми. В цих випадках рекомендується припинити застосування КПК (при планових операціях як найменше за чотири тижні до її проведення) і не починати знову його прийом раніше 2 тижнів після повної ремобілізації.

Немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозних вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку венозної тромбоемболії.

Необхідно брати до уваги підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовому періоді.

До інших захворювань, які можуть бути асоційовані з циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет; системний червоний вовчак; гемолітичний уремичний синдром; хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібна - клітинна анемія.

Підвищення частоти випадків виникнення мігрені або її загострення під час приймання КПК (що може бути передвісником порушення мозкового кровообігу) може вимагати термінового припинення застосування КПК.

- Пухлини

Найважливіший фактор ризику розвитку раку шийки матки є персистенція папіломовірусу. Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому застосуванні КПК, проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад, скринінг стану шийки матки та статеву поведінку, включаючи застосування бар'єрних методів контрацепції.

Мета-аналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($VR = 1,24$) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після припинення приймання КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок молодше 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які використовують у даний час або нещодавно застосовували КПК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози. Результати даних досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути обумовлене як більшою ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які приймають КПК, так і біологічною дією КПК або поєднанням обох факторів. Відмічено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КПК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КПК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КПК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, які в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі.

- Інші стани

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом цього порушення становлять групу ризику розвитку панкреатиту при прийманні КПК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КПК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску спостерігаються дуже рідко. Проте якщо тривала клінічно виражена гіпертензія виникає під час приймання КПК, краще відмінити КПК та лікувати гіпертензію. Якщо це доцільно, застосовувати КПК може бути відновлено після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялось про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при прийманні КПК, але їх взаємозв'язок із застосуванням КПК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестаазом, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сіденгама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати його симптоми.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинити приймання КПК, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень. При рецидиві холестатичної жовтяниці, що вперше виникла під час вагітності або попереднього приймання статевих гормонів, застосування КПК слід припинити.

Хоча КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим у жінок з діабетом, які приймають низькодозовані КПК (< 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет повинні ретельно обстежуватися протягом приймання КПК.

Хвороба Крона та виразковий коліт можуть бути пов'язані із застосуванням КПК.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час приймання КПК.

Необхідно попередити жінку, що пероральні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність комбінованих пероральних контрацептивів може знижуватись у випадку пропуску прийому таблетки, розладів шлунково-кишкового тракту або застосування інших лікарських засобів.

Послаблення контролю за циклом

При прийманні пероральних контрацептивів можуть спостерігатися міжменструальні кров'яністі виділення (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців.

У деяких жінок може не настати менструальноподібна кровотеча під час перерви в прийманні препарату. У випадку приймання КПК відповідно до вказівок, вагітність малоймовірна. Проте, якщо контрацептив приймався нерегулярно або якщо менструальноподібні кровотечі відсутні протягом двох циклів перед продовженням приймання, КПК необхідно виключити вагітність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

Не спостерігалось жодного впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія пероральних контрацептивів та інших лікарських засобів може призводити до проривної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептиву. В літературі повідомляється про нижчезазначені

взаємодії.

Печінковий метаболізм: може спостерігатися взаємодія з лікарськими препаратами, що індують мікросомальні ферменти. До них належать, наприклад, фенітоїн, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин і можливо також окскарбазепін, топірамат, фельбамат, ритонавір, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять звіробій. Така взаємодія може спричинювати зростання кліренсу статевих гормонів.

Також повідомлялось, що інгібітори ВІЧ протеази (наприклад, ритонавір) та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (наприклад, невірапін) або їх комбінації потенційно можуть впливати на метаболізм у печінці.

Взаємодія з ентерогепатичною циркуляцією: результати деяких клінічних досліджень дають підстави припускати, що ентерогепатична циркуляція естрогенів може знижуватися при прийманні певних антибіотиків, що можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу (наприклад, антибіотики пеніцилінового і тетрациклінового ряду).

Пероральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших препаратів. Зважаючи на це, концентрації діючих речовин у плазмі та тканинах можуть збільшуватися (наприклад, циклоспорину) або знижуватися (наприклад, ламотригіну).

- Вплив на результати лабораторних досліджень

Приймання контрацептивів може вплинути на результати деяких лабораторних аналізів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Контрацептивна дія КПК базується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є супресія овуляції і зміна цервікальної секреції. Окрім запобігання від вагітності, КПК мають ще низку позитивних властивостей, які можуть бути застосовані при виборі методу контрацепції. Менструальний цикл стає регулярнішим, менструація зазвичай менш болючою, зменшується крововтрата. Останнє сприяє зниженню частоти залізодефіцитної анемії. Існують докази зниження ризику раку ендометрія і раку яєчників. Крім того, було доведено, що при застосуванні високодозованих КПК (50 мкг етинілестрадіолу) знижується ризик виникнення кіст яєчників, запальних захворювань органів таза, доброякісних захворювань молочних залоз і позаматкової вагітності. Чи стосується це низькодозованих КПК остаточно не з'ясовано.

Результати стандартних доклінічних досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності не вказують на існування будь-якого специфічного ризику для людського організму. Проте слід зауважити, що статеві стероїди можуть сприяти росту попередньо існуючих певних гормонозалежних тканин та пухлин.

Фармакокінетика.

- Левоноргестрел

Адсорбція

Після перорального приймання левоноргестрел швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація речовини у сироватці становить приблизно 2,3 нг/мл і досягається приблизно через 1 годину після початку приймання препарату. Біодоступність левоноргестрелу після перорального приймання практично повна.

Розподіл

Левоноргестрел зв'язується з сироватковим альбуміном і глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). Лише 1,4 % від загальної концентрації речовини в сироватці присутні у вигляді вільного стероїду, а приблизно 55 % специфічно зв'язані з ГЗСС та 44 % неспецифічно – з альбуміном. Індуковане етинілестрадіолом підвищення рівня ГЗСС впливає на розподіл левоноргестрелу між

білками сироватки, спричиняючи збільшення ГЗСС-зв'язаної фракції і зниження альбумін-зв'язаної фракції.

Метаболізм

Левоноргестрел повністю метаболізується за відомими шляхами метаболізму стероїдів. Швидкість кліренсу із сироватки дорівнює приблизно 1,0 мл/хв/кг після одноразового перорального приймання драже препарату, що містить найвищу дозу левоноргестрелу.

Виведення з організму

Рівень левоноргестрелу в сироватці знижується за дві фази. Розподіл у кінцевій фазі характеризується періодом напіввиведення майже 22 години. Левоноргестрел не екскретується в незмінній формі. Метаболіти виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 1:1. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно одну добу.

Стан рівноваги

Після щоденного застосування рівень речовини в сироватці зростає приблизно у 4 рази, досягаючи стану рівноваги у другій половині курсу приймання. При досягненні стану рівноваги до зменшення кліренсу приблизно до 0,7 мл/хв/кг.

- Етинілестрадіол

Адсорбція

При пероральному введенні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Пікова сироваткова концентрація становить приблизно 116 пкг/мл і досягається протягом 1,3 години. При абсорбції та первинному проходженні через печінку, етинілестрадіол значно метаболізується, внаслідок чого середня біодоступність при пероральному прийманні становить приблизно 45 %.

Розподіл

Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном (приблизно 98 %) і спричиняє збільшення сироваткової концентрації ГЗСС. Визначено, що об'єм розподілу становить майже 2,8 – 8,6 л/кг.

Метаболізм

Етинілестрадіол метаболізується, головним чином, шляхом ароматичного гідроксилування, проте додатково утворюється велика кількість гідроксильованих і метильованих метаболітів, серед яких існують як вільні метаболіти, так і кон'югати з глюкуронідами і сульфатами. Кліренс становить 2,3 - 7 мл/хв/кг.

Виведення з організму

Рівень етинілестрадіолу в сироватці знижується за дві фази з періодами напіввиведення приблизно 1 година і 10 – 20 годин відповідно. Речовина не виводиться з організму у незміненому вигляді, метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно один день.

Стан рівноваги

Відповідно до варіабельного часу напіввиведення із сироватки і щоденного приймання рівноважна концентрація етинілестрадіолу у сироватці досягається приблизно через тиждень. Наприкінці циклу застосування максимальна концентрація етинілестрадіолу становить приблизно 132 пкг/мл і досягається через 1,3 години.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 8 з 8. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
драже світлокориичневого, білого та охрового (жовтого) кольору.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

При температурі не вище 30 °С, у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Блістер із 21 драже в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Schering AG (Шерінг АГ).

Місцезнаходження. D-13342 Berlin, Germany (Німеччина).