

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Triquilar, 30 µg + 50 µg (jasnobrązowe); 40 µg + 75 µg (białe); 30 µg + 125 µg (w kolorze ochry), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda jasnobrązowa tabletki powlekana zawiera 30 mikrogramów etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) i 50 mikrogramów lewonorgestrelu (*Levonorgestrelum*).

Każda biała tabletki powlekana zawiera 40 mikrogramów etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) i 75 mikrogramów lewonorgestrelu (*Levonorgestrelum*).

Każda tabletki powlekana w kolorze ochry zawiera 30 mikrogramów etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) i 125 mikrogramów lewonorgestrelu (*Levonorgestrelum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i sacharozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Triquilar powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Triquilar w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jak stosować produkt leczniczy Triquilar

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować 1 tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dnia od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Triquilar

- Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego; w takim przypadku podczas pierwszego cyklu przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej antykoncepcji mechanicznej.

- Zmiana ze złożonego produktu antykoncepcyjnego (złożony doustny produkt antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Triquilar następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu leczniczego Triquilar w dniu usunięcia systemu dopochwowego lub transdermalnego, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, wstrzyknięcie, implant lub system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen)

Kobiety przyjmujące minitabletkę mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Triquilar w dowolnym dniu cyklu. Jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny, stosowanie produktu leczniczego Triquilar można rozpocząć w dniu jego usunięcia, a jeśli wstrzyknięcia – w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia. Niemniej jednak w takich przypadkach należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie produktu leczniczego Triquilar można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. pod żadnym pozorem nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat zażywania tabletek:

- 1. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im mniej czasu upłynęło od zakończenia przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jednak jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na krótki okres przed rozpoczęciem przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie dawki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z opakowania kobieta powinna przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę pomiędzy 2 kolejnymi opakowaniami. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, kiedy stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie śródcykliczne.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania, zrobienie przerwy do 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie rozpoczęcie nowego opakowania.

W przypadku braku krwawienia z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W razie ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie 4.2. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z dodatkowego opakowania.

Jak zmienić lub opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy od razu po zakończeniu dotychczasowego opakowania rozpocząć przyjmowanie pierwszej z 10. ostatnich tabletek z nowego opakowania produktu leczniczego Triquilar (nie robiąc żadnego dnia przerwy w stosowaniu). Moment wystąpienia krwawienia można opóźnić o maksymalnie 10 dni, zgodnie z liczbą tabletek w drugim opakowaniu. W przebiegu takiego przedłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Powrót do typowego stosowania produktu leczniczego Triquilar powinien nastąpić po normalnej 7-dniowej przerwie.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, można odpowiednio skrócić 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza będzie przerwa, tym większe prawdopodobieństwo, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, a w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały niewielkie krwawienia lub plamienia śródcykliczne (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazania do stosowania produktu Triquilar przed rozpoczęciem miesiączkowania. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w populacji dzieci i młodzieży po rozpoczęciu miesiączkowania są ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Nie ma wskazania do stosowania produktu Triquilar po menopauzie.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Produkt Triquilar jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Produkt Triquilar nie był badany u kobiet z niewydolnością nerek.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

Jeżeli którakolwiek z poniższych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).

- Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
- Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
- Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby (do czasu powrotu wyników parametrów czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Występowanie obecnie lub w przeszłości łagodnych lub złośliwych nowotworów wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

Produkt leczniczy Triquilar jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Triquilar.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregoś z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Triquilar.

- Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego Triquilar powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Triquilar, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

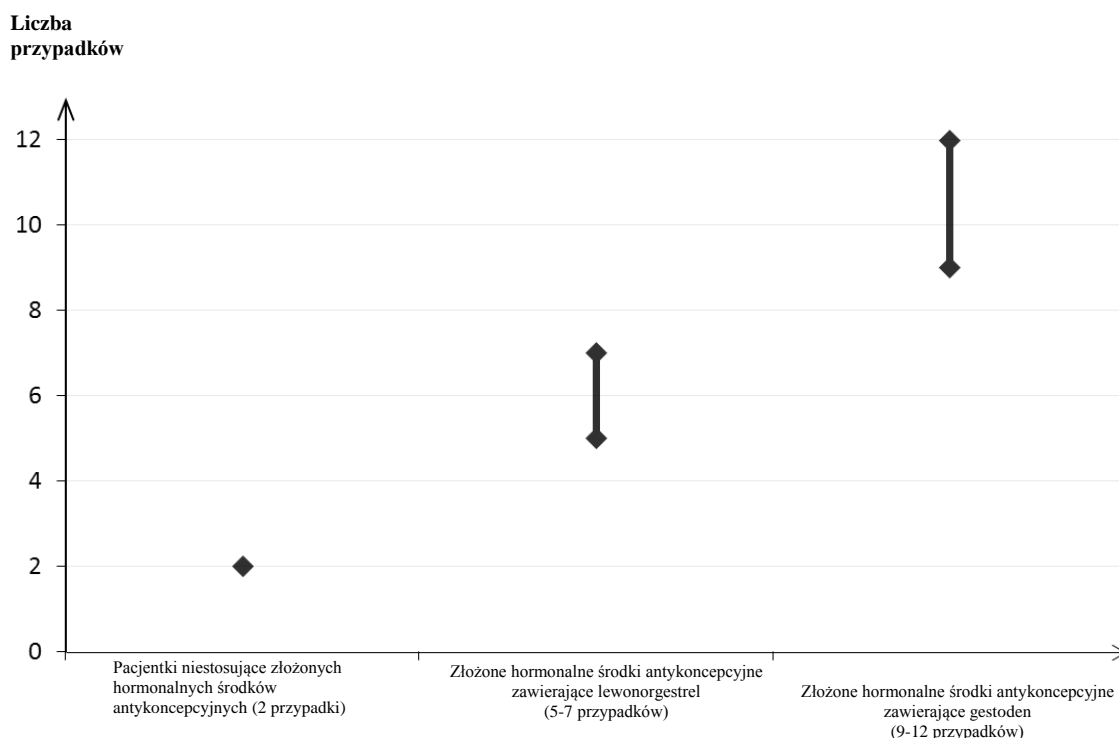
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6 kobiet¹ w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



¹ Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana

U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Triquilar jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Triquilar nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współwystępującymi innymi czynnikami ryzyka.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne

	choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli zylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone

u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Triquilar jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętnicznej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętniczne	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;

- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą obejmować:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano wzrost ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu dodatkowych czynników, takich jak zachowania seksualne oraz zakażenia ludzkim wirusem brodawczaka (HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (ang. Relative Risk, RR=1,24) wystąpienia raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40. rokiem życia. Tak więc zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego.

Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach te nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

- Inne stany

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może istnieć zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia. Jednak jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeżeli istnieją wskazania, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy wystąpiła w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę.

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Podwyższony poziom ALT

W trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir niezależnie od podawania rybawiryny, wzrost stężenia aminotransferazy (ALT) większy niż pięciokrotność górnej granicy normy (GGN) występował znacząco częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Triquilar należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Triquilar w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki. Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia dawki, wymiotów lub biegunki lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych.

Zaburzona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie po upływie okresu adaptacyjnego trwającego mniej więcej 3 cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to wymagać także łyżeczowania jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi zaleceniami, a podczas 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na Triquilar

Interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne mogą zwiększać klirens hormonów płciowych co może powodować wystąpienie krwawień śródcyklicznych i (lub) nieskuteczność antykoncepcji.

Kobiety leczone którymkolwiek z niżej wymienionych produktów leczniczych powinny tymczasowo stosować – oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego – mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych oraz przez 28 dni po zakończeniu przyjmowania powinna być stosowana mechaniczna metoda antykoncepcji.

Jak długo okres stosowania mechanicznej antykoncepcji przekracza okres przyjmowania tabletek doustnego złożonego środka antykoncepcyjnego, kolejne opakowanie należy rozpocząć bez zwykłej 7-dniowej przerwy w stosowaniu.

*Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramat, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)).*

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV/HCV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. Zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Silne i umiarkowane inhibitory enzymu CYP3A4 takie jak przeciwgrzybicze pochodne azolowe (np. itrakonazol, worykonazol, flukonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grapefruitowy mogą zwiększać stężenie estrogenów i (lub) progestagenów w osoczu.

Jednoczesne stosowanie etorykoksylu w dawkach 60 i 120 mg/dobę z produktami złożonej antykoncepcji doustnej zawierającej 0,035 mg etynyloestradolu, powoduje od 1,4 do 1,6-krotne zwiększenie stężenia etynyloestradolu w osoczu.

Wpływ złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych. Odpowiednio, może wystąpić zwiększone stężenie w osoczu i tkankach (np. cyklosporyny) jak i zmniejszone (np. lamotryginy).

In vitro, etynyloestradol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2. W badaniach klinicznych, podawanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, zawierających etynyloestradol albo nie powodowało lub powodowało jedynie niewielkie zwiększenie stężenia CYP3A4 (np. midazolam). Stężenie CYP1A2 może ulec niewielkiemu zwiększeniu (np. teofilina) lub umiarkowanemu (np. melatonina lub tizanidyna).

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir, niezależnie od podawania rybawiryny, może powodować wzrost stężenia aminotransferazy (ALT) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Z tego względu pacjenci stosujący Triquilar powinni przejść na stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody

niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia takim połączeniem leków. Można wznowić stosowanie leku Triquilar około 2 tygodnie po zakończeniu leczenia.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Zastosowanie środków antykoncepcyjnych zawierających steroidy może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametrów metabolizmu węglowodanów i parametrów krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami dotyczącymi skojarzonego stosowania produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Triquilar jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Triquilar, należy przerwać jego stosowanie.

Należy jednak zaznaczyć, że w szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci matek, które przed ciążą stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego, jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne nieumyślnie przyjmowano we wczesnym okresie ciąży.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Triquilar należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na karmienie piersią poprzez zmniejszenie ilości i zmianę składu pokarmu; dlatego zasadniczo nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka matki, ale nie wykazano ich niekorzystnego wpływu na zdrowie dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Triquilar nie wpływa lub wywiera minimalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Triquilar należą: nudności, ból brzucha, zwiększenie masy ciała, ból głowy, obniżenie nastroju, ból piersi, tkliwość piersi. Działania te występują u $\geq 1\%$ pacjentów.

Ciężkim działaniem niepożądanym jest choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic i żył.

Następujące działanie niepożądane zgłaszano podczas stosowania produktów złożonej antykoncepcji doustnej, dla których nie potwierdzono ani nie zaprzeczono związku:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, bóle	wymioty, biegunka	

	brzucha		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrena	
Zaburzenia psychiczne	spadek nastroju, zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, tkliwość piersi	powiększenie piersi	upławy, wydzielina z piersi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia naczyń			żylna choroba zakrzepowo-zatorowa tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe**

**

- Częstość występowania na podstawie badań epidemiologicznych w grupie pacjentek stosujących doustną antykoncepcję.
- Określenia: „żylna choroba zakrzepowo-zatorowa” i „tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe” obejmują następujące stany: zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, choroby naczyń mózgowych i udar.

Poniżej przedstawiono bardzo rzadkie działania niepożądane lub działania, których objawy występują z opóźnieniem i są związane ze stosowaniem złożonej antykoncepcji doustnej (patrz również punkt „Przeciwwskazania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Nowotwory

- Częstość występowania nowotworów piersi jest nieznacznie większa w grupie pacjentek stosujących antykoncepcję doustną. Ponieważ występowanie raka piersi u kobiet poniżej 40 lat jest rzadkie ryzyko jest małe w odniesieniu do ogólnego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem produktów złożonej antykoncepcji doustnej jest nieznan.
- Nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe)

Inne stany

- Kobiety z hipertriglicydemią (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych).
- Nadciśnienie.
- Występowanie lub pogorszenie stanów dla których związek przyczynowo-skutkowy związany ze stosowaniem doustnej antykoncepcji nie został potwierdzony: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyńnioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

- Ostuda

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne i (lub) obniżenie skuteczności antykoncepcyjnej mogą być spowodowane interakcją doustnych środków antykoncepcyjnych z innymi lekami (induktorami enzymów) (patrz punkt „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylny oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano ciężkich działań niepożądanych wynikających z przedawkowania. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. Nie istnieje antidotum – należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, preparaty sekwencyjne; lewonorgestrel i estrogen, kod ATC: G03AB03

Efekt antykoncepcyjny złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest osiągnięty dzięki interakcji kilku różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego.

Poza zapobieganiem ciąży złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują kilka korzystnych właściwości (działania niekorzystne opisano w częściach dotyczących ostrzeżeń i działań niepożądanych), które mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji dotyczącej wyboru metody kontroli urodzeń. Cykl staje się bardziej regularny, a krwawienia często mają mniejsze nasilenie i są mniej bolesne, co może prowadzić do zmniejszenia częstości występowania niedoboru żelaza. Ponadto istnieją dowody zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka endometrium oraz raka jajnika. Co więcej, wykazano, że złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające większe dawki estrogenów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają częstość występowania torbieli jajników, chorób

zapalnych miednicy, łagodnych zmian w obrębie piersi oraz cięż pozamaciczyh. Jak dotąd nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Lewonorgestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewonorgestrel jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie lewonorgestrelu w osoczu wynoszące 2,3 ng/ml występuje po około 1 godzinie od przyjęcia produktu leczniczego Triquilar. Po jednorazowym podaniu 0,125 mg lewonorgestrelu i 0,03 mg etynyloestradiolu (co odpowiada kombinacji z największą zawartością lewonorgestrelu w produkcie trójfazowym) maksymalne stężenie w osoczu (4,3 ng/ml) występuje po upływie około 1 godziny od zastosowania produktu leczniczego. Biodostępność lewonorgestrelu po podaniu doustnym jest niemal całkowita.

Dystrybucja

Lewonorgestrel występuje w postaci związanej z albuminami osocza oraz z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Jedynie 1,4% całkowitego stężenia w osoczu stanowi postać niezwiązana z białkami, 55% podlega swoistemu wiązaniu z SHBG, a około 44% - nieswoistemu wiązaniu z albuminami. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem wpływa na odsetek lewonorgestrelu związanego z białkami osocza, powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Objętość dystrybucji lewonorgestrelu wynosi około 128 l po jednorazowym doustnym podaniu tabletki produktu leczniczego Triquilar zawierającej największą dawkę lewonorgestrelu.

Metabolizm

Lewonorgestrel jest w całości metabolizowany przy udziale znanych szlaków metabolizmu steroidów. Klirens wynosi około 1,0 ml/min/kg mc. po jednorazowym doustnym podaniu tabletki produktu leczniczego Triquilar zawierającej największą dawkę lewonorgestrelu.

Lewonorgestrel jest rozlegle metabolizowany. Głównymi metabolitami w osoczu są niezwiązane i związane formy 3 α , 5 β -tetrahydrolewonorgestrelu. Na podstawie badań *in vitro* i *in vivo* głównym enzymem włączonym w metabolizm lewonorgestrelu jest CYP3A4. Klirens z surowicy wynosi około 1,3 – 1,6 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie lewonorgestrelu w osoczu zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania w fazie eliminacji końcowej wynosi około 22 godzin. Lewonorgestrel nie jest wydalany w postaci niezmięnionej, metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku około 1:1. Okres półtrwania wydalanych metabolitów wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Parametry farmakokinetyczne lewonorgestrelu zależą od stężeń SHBG – w ciągu 21 dób stosowania produktu leczniczego Triquilar dochodzi do około dwukrotnego zwiększenia stężeń SHBG. Podczas stosowania produktu leczniczego raz na dobę stężenie produktu leczniczego w osoczu wzrasta około czterokrotnie, osiągając stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu stosowania produktu leczniczego Triquilar. W stanie stacjonarnym objętość dystrybucji i klirens zmniejszają się odpowiednio do 52 l i 0,5 ml/min/kg mc.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 116 pg/ml występuje po około 1,3 godziny. Podczas wchłaniania i fazy pierwszego przejścia przez wątrobę etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany – średnia

biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 45%. Wahania tej wartości u poszczególnych osób są znaczne (20 do 65%).

Dystrybucja

Etynyloestradiol podlega silnemu, ale nieswoistemu wiązaniu z albuminami osocza (około 98%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG. Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 2,8 do 8,6 l/kg mc.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany przez hydroksylację pierścienia aromatycznego; poza tym powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących zarówno w postaci wolnej, jak i związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Opisywano klirens na poziomie 2,3 do 7 ml/min/kg mc.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu we krwi ulega zmniejszeniu w dwóch fazach eliminacji, w których okres półtrwania wynosi odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Produkt leczniczy nie jest wydalany w postaci niezmienionej, metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

W związku ze zmiennym okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji we krwi oraz stosowaniem produktu leczniczego raz na dobę warunki stanu stacjonarnego produktu leczniczego w osoczu krwi są osiągnięte po około tygodniu. Pod koniec stosowania produktu leczniczego Triquilar maksymalne stężenie etynyloestradiolu wynoszące 132 pg/ml jest osiągnięte po około 1,3 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki standardowych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy jednak mieć na uwadze, że steroidowe hormony płciowe mogą nasilać rozwój niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia każdej z tabletek:

- laktoza jednowodna
- skrobia kukurydziana
- powidon K25
- talk
- magnezu stearynian

Otoczka jasnobrązowa:

- sacharoza
- powidon K90
- makrogol 6000
- wapnia węglan
- talk
- glicerol 85%
- tytanu dwutlenek (E 171)
- żelaza tlenek żółty (E172)
- żelaza tlenek czerwony (E172)

- wosk montanoglikolowy

Otoczka biała:

- sacharoza
- powidon K90
- makrogol 6000
- wapnia węglan
- talk
- wosk montanoglikolowy

Otoczka w kolorze ochry:

- sacharoza
- powidon K90
- makrogol 6000
- wapnia węglan
- talk
- glicerol 85%
- tytanu dwutlenek (E 171)
- żelaza tlenek żółty (E 172)
- wosk montanoglikolowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

21 tabletek powlekanych (6 jasnobrązowych, 5 białych, 10 w kolorze ochry) w blistrze PVC/Al.

Blister z folii PVC/Al. w tekturowym pudełku.

21 szt. – blister po 21 szt.

63 szt. – 3 blistry po 21 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2227

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

27.02.1990/22.08.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.05.2019