

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТРИСТИН
(TRISTIN)

Склад:

1 таблетка блідо-оранжевого кольору (I фаза) містить:

етинілестрадіолу 0,03 мг;

гестодену 0,05 мг;

1 таблетка білого кольору (II фаза) містить:

етинілестрадіолу 0,04 мг;

гестодену 0,07 мг;

1 таблетка блідо-зеленого кольору (III фаза) містить:

етинілестрадіолу 0,03 мг;

гестодену 0,10 мг;

допоміжні речовини:

ядро: кальцію натрію едетат, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат;

оболонка: повідон, титану діоксид (E 171), макроголи, тальк, кальцію карбонат, сахароза, заліза оксид, жовтий (E 172), сепіперсе АС 3199 зелений (E 171, E 104, E 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Код АТС G03A A10.

Клінічні характеристики.

Показання. Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані протизаплідні препарати не слід приймати в таких випадках:

- Наявний у даний час або в анамнезі венозний тромбоз (наприклад тромбоз глибоких вен тромбоемболія легеневих судин).
- Наявний у даний час або в анамнезі артеріальний тромбоз (наприклад цереброваскулярні захворювання) або стани, що призводять до них (наприклад стенокардія, минулий ішемічний напад).
- Наявність декількох або серйозних факторів ризику, що призводять до розвитку артеріального тромбозу:
 - o цукровий діабет з ангіопатією;
 - o тяжка або неконтрольована гіпертензія;
 - o тяжка дисліпопротеїнемія.
- Наявність уроджених або надбаних біохімічних показників, що вказують на схильність до розвитку венозного або артеріального тромбозу, наприклад: резистентність до активованого протеїну С (АПС-резистентність), недостатність антитромбіну-III або білків С і S гіпергомоцистеїнемія й наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінових антитіл антикоагулянту червоного вовчака).
- Наявні в цей час або в анамнезі тяжкі захворювання печінки до нормалізації показників функції печінки.
- Наявна в цей час або в анамнезі доброякісна або злоякісна пухлина печінки.
- Відома, передбачувана або, що фігурує в анамнезі, злоякісна пухлина молочних залоз.
- Відомі, передбачувані або, що фігурують в анамнезі, злоякісні естрогенозалежні пухлини.

- Піхвова кровотеча неясної етіології.
- Наявна в анамнезі мігрень з фокальними неврологічними симптомами.
- Герпес вагітних в анамнезі.
- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату

Спосіб застосування та дози.

Приймати по одній таблетці на добу протягом 21 дня, по можливості в один і той же час доби. Наступні 21 таблетку необхідно приймати після 7-денної перерви, тобто через 4 тижні після прийому першої таблетки, у той же день тижня. Під час 7-денної перерви виникає кровотеча, пов'язана з відміною гормонів.

Прийом першої таблетки.

Прийом першої таблетки Тристин необхідно розпочинати в перший день менструального циклу.

Перехід від іншого комбінованого перорального контрацептиву до таблеток Тристин.

Прийом таблеток Тристин необхідно починати після прийому останньої таблетки, що містить гормони з упаковки попереднього препарату, у перший день кровотечі, яка пов'язана з відміною препарату.

Перехід від препаратів, що містять прогестоген (міні-таблеток, ін'єкцій, імплантанту) до таблеток Тристин.

Перехід від міні-таблеток до таблеток Тристин можна почати в будь-який день менструального циклу. У випадку імплантанту - наступного дня після його видалення, а у випадку ін'єкцій - напередодні наступної ін'єкції.

При цьому протягом перших 7 днів прийому таблеток Тристин необхідно застосовувати додатковий метод контрацепції.

Прийом таблеток Тристин після абортів в першому триместрі вагітності.

Прийом таблеток можна почати відразу ж після аборту. У цьому випадку немає необхідності у використанні додаткового методу контрацепції.

Прийом таблеток Тристин після пологів або після аборту в другому триместрі вагітності.

Прийом таблеток Тристин можна почати на 28-й день після пологів або аборту в другому триместрі вагітності. При цьому протягом перших 7 днів прийому таблеток Тристин необхідно застосовувати додатковий метод контрацепції.

Якщо статевий контакт мав місце після пологів або аборту до початку контрацепції, то необхідно виключити наявність вагітності або дочекатися першої менструації.

Пропущені таблетки.

Якщо прийом чергової таблетки був пропущений, то треба, якомога раніше прийняти пропущену дозу. При затримці, що не перевищує **12 год**, контрацептивний ефект не зменшується, в такому випадку немає необхідності в застосуванні додаткових методів контрацепції. Інші таблетки варто приймати у звичайному режимі.

При затримці, що перевищує **12 год**, контрацептивний ефект знижується. У цьому випадку не слід приймати пропущену таблетку (пропущені таблетки), а прийом препарату продовжують у звичайному режимі, однак, у наступні 7 днів необхідно використовувати додаткові методи контрацепції. Якщо в упаковці залишалася менше 7 таблеток, то до прийому таблеток з наступної упаковки необхідно приступати без перерви. При цьому кровотеча, пов'язана з відміною препарату, відсутня, і виникає лише після прийому таблеток з другої упаковки. Під час прийому таблеток з другої упаковки можливі проривна або мажуча кровотеча.

Якщо після закінчення прийому таблеток із другої упаковки кровотечі відміни немає, то, перш ніж продовжити прийом контрацептиву, необхідно виключити наявність вагітності.

Заходи, що необхідно застосувати у випадку блювання й проносу.

Якщо в перші 3-4 год після прийому таблетки розвивається блювання, то таблетка всмоктується неповністю. Пронос підсилює моторику кишечника й погіршує всмоктування гормонів. У цьому випадку слід випити ще одну таблетку. Якщо пацієнтка не бажає відхилитися від звичного режиму прийому препарату, то необхідну таблетку (необхідні таблетки) необхідно заповнити з іншої упаковки.

Побічні реакції.

Інфекції: грибкова інфекція піхви.

Доброякісні й злоякісні новоутворення (включаючи кісти й поліпи): аденома печінки.

Психічні розлади: пригнічений настрій.

Розлади нервової системи: головний біль.

Порушення зору: дискомфорт при носінні контактних лінз.

Судинні розлади: тромбоемболія.

Розладу шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, пронос.

Гепато-біліарні розлади: захворювання жовчного міхура, гепатит, жовтяниця.

Зміни шкіри й підшкірної тканини: шкірні висипання, хлоазма, випадання волосся.

Зміни молочних залоз і репродуктивної системи: напруженість молочних залоз, зміна статевого потягу (лібідо), зміна піхвового секрету, мажучі кровотечі, порушення менструального циклу.

Зміни загального характеру: погане самопочуття, незвична втома.

Інструментальні діагностичні дослідження: зниження толерантності до глюкози, зміни маси тіла підвищення рівня тригліцеридів і глюкози в крові, гіпертензія.

Передозування. Прийом великих доз пероральних протизаплідних засобів не супроводжувався розвитком серйозних симптомів.

Ознаки передозування: нудота, блювання, у молодих дівчат - невеликі піхвові кровотечі. Специфічного антидоту немає, лікування симптоматичне.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Вагітність. Перед початком прийому перорального контрацептиву необхідно виключити наявність вагітності. При розвитку вагітності прийом препарату необхідно негайно припинити. Прийом таблеток Тристин протипоказаний при наявності вагітності.

Низка епідеміологічних досліджень показала, що серед новонароджених, чиї матері приймали пероральні контрацептиви перед настанням вагітності, не спостерігалось ні збільшення частоти порушень розвитку, ні проявів тератогенного ефекту (особливо вад розвитку серця й кінцівок) навіть у випадках, коли контрацептив застосовувався на ранніх термінах вагітності.

Годування груддю. Застосування пероральних протизаплідних засобів під час годування груддю не рекомендується через їх здатність знижувати секрецію молока, змінювати його склад і в невеликих кількостях проникати в молоко.

Особливості застосування.

Медичне обстеження / поради лікаря

Перед початком, а також під час або перед продовженням прийому контрацептиву після перерви необхідний періодичний лікарський огляд (детальний анамнез, що поширюється і на членів родини ретельне гінекологічне обстеження з оглядом молочних залоз і органів черевної порожнини вимірювання артеріального тиску, цитологічний аналіз, проведення відповідних лабораторних досліджень). Крім того, необхідно виключити наявність вагітності.

Жінок, які приймають пероральний протизаплідний засіб, необхідно інформувати про те, що таблетки не захищають від інфекції ВІЧ (СНІДу) або інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

1. Захворювання кровообігу.

Венозний і артеріальний тромбоз і тромбоемболія.

Дані епідеміологічних досліджень підтверджують зв'язок між застосуванням комбінованих пероральних контрацептивів і розвитком венозної або артеріальної тромбоемболії, включаючи інфаркт міокарда цереброваскулярні захворювання (ішемічний та геморагічний інсульт), тромбоз глибоких вен і емболік легеневих судин.

Всі комбіновані пероральні контрацептиви підвищують ризик розвитку венозних і артеріальних тромбозів або тромбоемболії у порівнянні з особами які не приймають таких препаратів.

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних захворювань (ВТЗ) вище серед осіб, які приймають комбіновані пероральні протизаплідні засоби, порівняно з тими, які їх не приймають. На першому році

контрацепції ризик розвитку ВТЗ особливо високий серед жінок, які до цього ніколи не приймали комбіновані пероральні контрацептиви. Однак цей ризик нижче такого, що пов'язаний з вагітністю (60 випадків на 100 000 вагітностей, при цьому 1-2% ВТЗ мають летальний результат).

ВТЗ розвиваються рідше, якщо вміст етинілестрадіолу в таблетці нижче 50 мкг у комбінації з левоноргестрелом (20 випадків/100 000 жінкороків). Частота розвитку ВТЗ серед осіб, що приймають комбіновані препарати, які містять гестоден, становить 30-40 випадків/100 000 жінкороків. Збільшення ризику в перший рік прийому препарату особливо високе серед жінок, які ніколи не приймали комбіновані пероральні протизаплідні засоби.

Збільшенню ризику розвитку артеріальних або венозних тромбоемболічних захворювань сприяють:

- вік;
- паління (запекле паління й вік вище 35 років збільшують ризик; у цьому випадку варто повністю відмовитися від паління);
- обтяжений сімейний анамнез (наприклад, тромбоемболія в батьків або сестер, братів у молодому віці);
- ожиріння (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- захворювання клапанів серця;
- миготлива аритмія (фібриляція передсердь);
- тривала іммобілізація, великі операції, операції на нижніх кінцівках, тяжкі травми. Тому що ризик тромбоемболії в післяопераційному періоді зростає, за 4 тижні до планованої операції необхідно тимчасово припинити прийом контрацептиву. Продовження прийому протизаплідного засобу рекомендується через 2 тижні після повної ремобілізації.

З появою ознак тромбозу (біль у грудях, що віддає у ліву руку, незвично сильний біль або набряк нижніх кінцівок, колючий біль при кашлі або під час вдиху, кров у мокротинні) необхідно негайно припинити прийом контрацептивного препарату.

При наявності уроджених або надбаних біохімічних показників, що вказують на схильність до венозного або артеріального тромбоутворення: резистентність до активованого протеїну С (АПС-резистентність), гіпергомоцистеїнемія, недостатність антитромбіну III або протеїнів С і S, і наявності антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінових антитіл і антикоагулянту червоного вовчака) – прийом препарату неприпустимий.

Кров'яний тиск.

Відомі випадки підвищення артеріального тиску при застосуванні пероральних протизаплідних засобів особливо в жінок старшого віку й серед осіб, що давно приймають пероральні контрацептиви.

Артеріальна гіпертензія частіше розвивається при прийомі препаратів з високим вмістом гормонів.

Жінкам з артеріальною гіпертензією в анамнезі або із захворюваннями, що супроводжуються гіпертензією, а також пацієнтам із захворюваннями нирок, не рекомендується приймати пероральні протизаплідні засоби. Якщо, незважаючи на це, жінка, яка страждає на артеріальну гіпертензію, вирішує приймати пероральний контрацептив, то пацієнтку необхідно регулярно спостерігати й при значному підвищенні артеріального тиску препарат необхідно відмінити. У більшості жінок артеріальний тиск нормалізується після припинення прийому перорального контрацептиву й надалі факт прийому контрацептиву в анамнезі не впливає на розвиток гіпертензії.

2. Пухлини. У деяких дослідженнях описане підвищення частоти виникнення раку шийки матки серед жінок, які тривалий час приймали протизаплідні таблетки, однак ці результати суперечливі. На розвиток раку шийки матки також впливає сексуальна поведінка й деякі інші фактори (наприклад вірус папіломи людини).

Мета-аналіз 54 епідеміологічних досліджень показав, що відносний ризик розвитку раку молочних залоз зростає серед жінок, які приймають пероральні протизаплідні засоби (RR=1,24). Цей ризик поступово знижується протягом 10 років після припинення прийому контрацептиву. Однак наступні дослідження не підтвердили причинного зв'язку.

В осіб, які приймають контрацептиви, виявлені випадки раку молочних залоз були в більш ранній

клінічній стадії, ніж у тих, що їх не приймали.

Відомі поодинокі випадки розвитку доброякісної пухлини печінки у жінок, котрі приймають пероральні протизаплідні засоби. Розрив пухлини може супроводжуватися фатальною або такою, що загрожує життю, внутрішньочеревною кровотечею.

У поодиноких випадках у жінок, які тривалий час приймають пероральні контрацептиви, спостерігався розвиток злоякісної пухлини печінки.

3. *Інші патологічні стани.* У поодиноких випадках на фоні прийому пероральних контрацептивів можливий розвиток тромбозу судин сітківки ока. Прийом препарату необхідно припинити при повній або частковій втраті зору, екзофтальмі, диплопії, набряку соска зорового нерва або ураженні судин сітківки.

За даними ранніх досліджень, серед осіб, які приймають контрацептиви або препарати, що містять естрогени, зростає довічний відносний ризик виникнення жовчних каменів. За останніми даними застосування препаратів з малою дозою гормонів супроводжується низьким ризиком каменеутворення в жовчному міхурі.

З появою або погіршенням перебігу нападів мігрені або при розвитку незвично інтенсивного повторного або постійного головного болю прийом препарату необхідно припинити.

З появою генералізованого свербіжув або розвитку епілептичного нападу прийом таблеток Тристин необхідно негайно припинити.

Вплив препарату на обмін жирів і вуглеводів. В осіб, які приймають пероральні протизаплідні засоби, у деяких випадках можливе зниження толерантності до глюкози. Тому жінок, які страждають цукровим діабетом, під час прийому пероральних контрацептивів необхідно регулярно контролювати.

У деяких випадках прийом пероральних протизаплідних засобів супроводжувався гіпертригліцеридемією. Багато прогестогенів знижують рівень ЛПВЩ-холестерину в плазмі крові. Оскільки естроген підвищує рівень ЛПВЩ-холестерину в плазмі, ефект контрацептивів на обмін ліпідів залежить від співвідношення в них естрогену й прогестогену, а також від типу й кількості прогестогену. Жінок з гіперліпідемією, які, незважаючи на це, все-таки вирішують приймати контрацептиви, необхідно регулярно контролювати.

В осіб із сімейною гіперліпідемією, котрі приймають препарати, які містять естрогени, можливе значне підвищення рівня тригліцеридів з наступним розвитком панкреатиту.

Порушення менструального циклу. Під час прийому пероральних контрацептивів, особливо в перші три місяці, можливі нерегулярні мажучі або проривні кровотечі.

Поява тривалих нерегулярних кровотеч або кровотеч після регулярної менструації вказує на негормональний характер кровотеч і вимагає гінекологічного огляду з метою виключення злоякісних новоутворень або вагітності. Після виключення негормональної причини рекомендується перехід до іншого протизаплідного препарату.

В окремих випадках 7-денна перерва в контрацепції не супроводжується кровотечею, пов'язаною з відміною препарату. Якщо прийом контрацептиву здійснювався не за схемою, або по закінченні прийому всіх таблеток з наступної упаковки кровотеча знову відсутня, то наступний прийом препарату можна продовжувати тільки після виключення наявності вагітності.

Стани, що вимагають обережності.

1. *Функція печінки.* При гострих і хронічних порушеннях функції печінки необхідно припинити прийом препарату до повної нормалізації показників функції печінки. При порушенні функції печінки можливе порушення метаболізму стероїдів.

2. *Афективні розлади.* У випадку розвитку депресії на фоні застосування контрацептиву необхідно припинити прийом препарату і тимчасово перейти до іншого методу контрацепції з метою виявлення причинної залежності між депресією й контрацептивом. Особливої уваги вимагають жінки з депресією в анамнезі. У випадку рецидиву захворювання необхідно припинити прийом перорального контрацептиву.

3. *Рівень фолієвої кислоти.* Контрацептивні препарати можуть знижувати рівень фолієвої кислоти, недостатність якої клінічно має значення тільки в тому випадку, якщо вагітність настала невдовзі після закінчення прийому контрацептиву.

4. *Інші стани.* Також особливої уваги вимагають особи, які страждають на отосклероз, розсіяний склероз, епілепсію, малу хорею, інтермітуючу порфірію, тетанію, ниркову недостатність, ожиріння системний червоний вовчак, міому матки.

Ризик погіршення меланодермії (хлоазми), що часто є необоротним процесом, знижується при униканні надлишкового сонячного світла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Даний препарат не погіршує здатності, необхідні для керування автомобілем або іншими машинами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Внаслідок взаємодії етинілестрадіолу з іншими речовинами концентрація цього гормону в плазмі крові може підвищуватися або знижуватися. Низький рівень етинілестрадіолу в плазмі збільшує частоту проривних кровотеч порушень менструального циклу, а також може понизити ефективність препарату Тристин. При сумісному застосуванні препаратів, що містять етинілестрадіол з речовинами, здатними знижувати рівень етинілестрадіолу в плазмі крові, рекомендується застосовувати інші, негормональні методи контрацепції (наприклад презерватив або сперміциди). Додаткові, негормональні методи контрацепції необхідно застосовувати протягом усього періоду прийому даного лікарського препарату й протягом наступних 7 днів після закінчення курсу лікування. У випадку прийому рифампіцину додатковий протизаплідний метод необхідно застосовувати протягом 4 тижнів після закінчення прийому рифампіцину.

Взаємодії, що знижують рівень контрацептиву в плазмі (тобто зменшують протизаплідний ефект).

Рифампіцин, барбітурати, фенілбутазон, фенітоїн, гризеофульвін, топірамат, ампіцилін тетрацикліни.

Не рекомендується одночасне застосування таблеток Тристин і препаратів зі звіробою, оскільки останні погіршують ефективність протизаплідної дії таблеток Тристин. Це пояснюється тим, що звіробої індукує ензими печінки - індукція зберігається протягом 2 тижнів після відміни препаратів зі звіробою.

Одночасне застосування ритонавіру й комбінованого протизаплідного засобу супроводжується зменшенням середнього значення AUC етинілестрадіолу на 41%. Тому, під час прийому ритонавіру рекомендується застосовувати препарати з більш високим вмістом етинілестрадіолу або інші, негормональні методи контрацепції.

Взаємодії, що підвищують рівень етинілестрадіолу в плазмі крові.

- Аторвастатин.
- Препарати, що є компетитивними інгібіторами сульфатації у стінці кишечника (наприклад аскорбінова кислота (вітамін С) і парацетамол).
- Препарати, що блокують ізоензими 3A4 цитохрому P450 (наприклад флуконазол, ітраконазол).

Вплив на метаболізм інших препаратів. Етинілестрадіол може впливати на метаболізм інших лікарських препаратів, блокуючи ферменти печінки або прискорюючи кон'югацію в печінці (насамперед підвищуючи глюкуронування). Внаслідок цього рівень інших препаратів у плазмі зростає або зменшується (наприклад циклоспорин, теофілін).

Зміна лабораторних показників. Пероральні контрацептивні засоби можуть спотворювати результати деяких лабораторних показників (функції печінки, щитоподібної залози, надниркової залози, нирок, рівні транспортних білків, ліпопротеїнів, параметрів вуглеводного обміну, згортання крові й фібринолізу). Незважаючи на це, лабораторні показники залишаються в межах норми.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.

Комбінований пероральний контрацептивний препарат діє шляхом блокування гонадотропінів Первинним ефектом є запобігання овуляції. Інші ефекти, як, наприклад зміна слизу шийки матки (запобігання проникнення сперматозоїдів у матку), зміни ендометрія (утруднення імплантації) також утруднюють запліднення.

Фармакокінетика. Гестоден.

Усмоктування. При прийомі внутрішньо швидко й практично повністю всмоктується. Біологічна доступність приблизно 100%. Максимальна концентрація досягається через півгодини й становить 19

мкг/л.

Розподіл. Гестоден зв'язується з альбуміном і глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Усього 0,5-1% гестодену перебуває у вільному стані, 75-87% специфічно зв'язується із ГЗСГ. Підвищення рівня ГЗСГ, обумовлене етинілестріадіолом, впливає на рівень гестодену, призводячи до збільшення фракції пов'язаної із ГЗСГ і зниженням пов'язаної з альбуміном фракції. Удаваний обсяг розподілу 17-19 л.

Метаболізм. Гестоден повністю метаболізується. Його метаболізм відповідає шляху метаболізму стероїдів.

Виведення. Кліренс 0,01 л/година/кг.

Концентрація гестодену в плазмі крові зменшується в 2 етапи. Час напіврозпаду в другій фазі 20-22 годин. Гестоден виводиться винятково у формі метаболітів, із сечею й жовчю у співвідношенні 6:4. Період напіввиведення приблизно 1 доба.

Етинілестріадіол.

Усмоктування. При прийманні внутрішньо всмоктується швидко й практично повністю. Абсолютна біологічна доступність внаслідок пресистемної кон'югації й первинного метаболізму в печінці становить близько 38-48%.

Розподіл. Етинілестріадіол міцно, але неспецифічно зв'язується з альбуміном плазми крові (приблизно 98,5%) з підвищенням рівня ГЗСГ. Удаваний середній обсяг розподілу 2-4 л/кг.

Метаболізм. Розпад етинілестріадіолу відбувається, головним чином, за допомогою пресистемної кон'югації. У стінці кишечника відбувається I фаза метаболізму, а в печінці здійснюється кон'югація (II-фаза метаболізму). Найбільш важливі метаболіти I фази: 2-ОН-етинілестріадіол і 2-метокси-етинілестріадіол. Як етинілестріадіол, так і його метаболіти I фази, кон'югують із сульфатами й глюкуронідами й після ентогепатичної циркуляції виводяться з жовчю. Період напіввиведення $26 \pm 6,8$ год.

Виведення. Концентрація етинілестріадіолу в плазмі знижується у два етапи. Етинілестріадіол виводиться винятково у формі метаболітів у співвідношенні 2:3 із сечею й жовчю.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості:

таблетки I фази: круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, блідо-оранжевого кольору;

таблетки II фази: круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору;

таблетки III фази: круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, блідо-зеленого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 15 – 25⁰С.

Упаковка. 21 таблетка, вкрита оболонкою (6 таблеток I фази + 5 таблеток II фази + 10 таблеток II фази) у блістері, який вкладено в пакет з фольги; один або три пакети з фольги в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ „Гедеон Ріхтер”.

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