

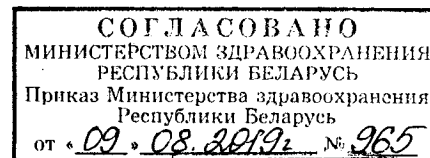
ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: Линдинет 20 (Lindynette 20)

Международное непатентованное название (МНН):

Гестоден + Этинилэстрадиол / Gestodene + Ethinylestradiol

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой



Состав

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: 0,075 мг гестодена и 0,02 мг этинилэстрадиола

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки: натрия кальция эдетат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, повидон К-30, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Оболочка: пищевой краситель хинолиновый, желтый (Е 104), повидон К-90F, титана диоксид (Е171), макрогол 6000, тальк, кальция карбонат, сахароза.

Описание

Светло-желтые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой; обе стороны без надписи.

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Фиксированные комбинации прогестагенов и эстрогенов.

Код АТХ: G03AA10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Комбинированные пероральные контрацептивы действуют посредством подавления гонадотропинов. Хотя основным механизмом действия является подавление овуляции, дополнительные механизмы действия, связанные с изменениями цервикальной слизи (что затрудняет попадание спермы в матку) и эндометрия (что снижает вероятность имплантации), усиливают контрацептивный эффект.

В случае продолжительного приема комбинированных пероральных контрацептивов в соответствии с инструкциями вероятность беременности составляет 0,1% в год. В то же время в случае типичного применения комбинированных пероральных контрацептивов общая частота наступления беременности составляет 5% в год. Эффективность большинства методов контрацепции зависит от того, насколько строго соблюдаются правила их применения. Неэффективность комбинированных пероральных контрацептивов может быть связана с пропуском приема таблеток.

Фармакокинетика

Гестоден

Всасывание

Гестоден быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет около 99%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается примерно через 1 час после приема.

Распределение

В сыворотке крови гестоден в основном связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) (на 50-70%), и в меньшей степени с сывороточным альбумином. Только 1-2% общей сывороточной концентрации вещества находится в форме свободного

стероидного гормона. Этинилэстрадиол вызывает увеличение концентрации ГСПГ, что влияет на количество гестодена, связанного с белками сыворотки крови, увеличивает концентрации ГСПГ-связанной фракции гормона и снижает концентрации альбумин-связанной фракции. При принятии повторных доз гестоден накапливается в плазме крови. Равновесная концентрация вещества достигается во второй половине менструального цикла, когда концентрации препарата в сыворотке крови увеличиваются в 3-5 раз.

Метаболизм

Гестоден полностью метаболизируется посредством восстановления С3-кетогруппы и дельта-4-двойной связи, а также в ходе нескольких этапов гидроксирования. Не было получено подтверждений тому, что гестоден при совместном приеме с этинилэстрадиолом оказывает какое-либо существенное влияние на кинетику этинилэстрадиола.

Выведение

Концентрация гестодена в сыворотке крови снижается двухфазно. При применении повторных доз конечный период полувыведения составляет около 20-28 часов. Метаболиты гестодена выводятся в большей степени почками, чем через кишечник.

Этинилэстрадиол

Всасывание

Этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет около 40-60%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 1-2 часов.

Распределение

Этинилэстрадиол связывается с сывороточным альбумином (около 98%) и приводит к увеличению концентрации ГСПГ в сыворотке крови. Равновесная концентрация в плазме крови достигается во второй половине цикла, когда концентрация вещества в сыворотке крови становится на 25-50% выше, чем после однократного приема.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации как в слизистой тонкой кишки, так и в печени, и поступает в систему кишечно-печеночной рециркуляции. Окисление осуществляется в основном в ходе 2-гидроксирования изоферментами системы цитохрома Р450. При этом образуется широкий спектр гидроксированных и метилированных метаболитов, присутствующих в виде свободных метаболитов и конъюгатов с глюкуронами и сульфатами.

Выведение

Снижение концентраций этинилэстрадиола в сыворотке крови происходит в два этапа. Конечный период полувыведения этинилэстрадиола составляет около 16-18 часов. Метаболиты этинилэстрадиола (конъюгаты с глюкуронами и сульфатами) выводятся в большей степени через кишечник, чем почками.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Перед назначением препарата Линдинет 20 следует оценить имеющиеся у женщины индивидуальные факторы риска, особенно касающиеся венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также сравнить риск ВТЭ при приеме препарата Линдинет 20 с риском при приеме других комбинированных гормональных контрацептивов (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Противопоказания

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) нельзя применять при наличии перечисленных ниже состояний. В случае, если такое состояние возникает впервые во время приема КГК, прием препарата следует немедленно прекратить.

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных

- веществ, перечисленных в разделе «Состав».
- Наличие или риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ).
 - Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – наличие венозной тромбоэмболии в настоящее время (на фоне антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ] или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]).
 - Установленная отягощенная наследственность или приобретенная предрасположенность к венозной тромбоэмболии, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С или протеина S.
 - Обширные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Меры предосторожности»).
 - Высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»)
 - Наличие риска развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)
 - Артериальная тромбоэмболия – наличие артериальной тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих ей состояний (например, стенокардия).
 - Нарушение мозгового кровообращения – наличие инсульта в настоящее время или в анамнезе или предшествующих ему состояний (например, транзиторная ишемическая атака, ТИА).
 - Установленная отягощенная наследственность или приобретенная предрасположенность к артериальной тромбоэмболии, например, гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт).
 - Наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой.
 - Высокий риск развития артериальной тромбоэмболии из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности») или наличие одного серьезного фактора риска из нижеперечисленных:
 - сахарный диабет с сосудистыми проявлениями
 - тяжелая форма гипертонической болезни
 - тяжелая форма дислипидемии
 - Наличие панкреатита, ассоциированного с тяжелой гипертриглицеридемией, в настоящее время или в анамнезе.
 - Наличие серьезных нарушений функции печени в настоящее время или в анамнезе (вплоть до нормализации результатов функциональных проб печени).
 - Наличие в анамнезе или в настоящее время опухолей печени (доброкачественных или злокачественных)
 - Установленное или предполагаемое злокачественное новообразование, зависимое от половых стероидов (например, новообразование половых органов или молочных желез).
 - Патологическое кровотечение из влагалища неясной этиологии.

Линдинет 20 противопоказан для совместного применения с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами » и «Меры предосторожности»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность.

Перед назначением препарата Линдинет 20 в качестве средства контрацепции следует исключить беременность.

Если беременность наступила на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов, их прием следует прекратить. Не существует убедительных доказательств того, что эстрогены и прогестин, содержащиеся в комбинированных пероральных

контрацептивах, могут нарушить внутриутробное развитие плода, если зачатие произойдет на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов (см. раздел «Противопоказания»).

При повторном назначении препарата Линдинет 20 следует учитывать увеличение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Грудное вскармливание

Небольшое количество стероидных гормонов, содержащихся в КОК, и/или их метаболитов было обнаружено в материнском молоке, кроме того, сообщалось о случаях нежелательных явлений у детей, включая желтуху и припухание молочных желез. Пероральные контрацептивы могут влиять на лактацию, поскольку они могут уменьшать количество грудного молока и изменять его состав.

Таким образом, применение комбинированных пероральных контрацептивов обычно не рекомендуется до тех пор, пока кормящая мать полностью не отлучит ребенка от груди.

Способ применения и дозы

Следует исключить беременность перед началом приема препарата Линдинет 20.

Дозы

Таблетки нужно принимать ежедневно примерно в одно и то же время, в порядке, указанном на контурной ячейковой упаковке. Следует принимать по одной таблетке в сутки 21 день подряд, после чего прекратить прием таблеток на 7 дней. Прием каждой последующей упаковки следует начинать на следующий день после окончания 7-дневного перерыва. Кровотечение, вызванное отменой приема препарата, обычно начинается на 2 или 3 день после приема последней таблетки и может продолжаться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Начало приема препарата Линдинет 20

Если гормональные контрацептивы не применялись в предыдущем месяце

Следует принять Линдинет 20 в первый день естественного менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Также допускается начало приема препарата Линдинет 20 на 2-7 день менструального цикла, однако в таком случае рекомендуется использовать дополнительный негормональный метод контрацепции (например, презерватив, спермицид) в течение первых 7 дней применения препарата Линдинет 20.

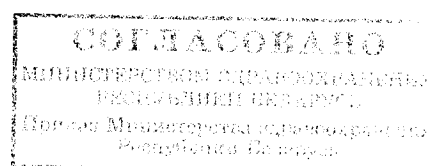
При переходе с комбинированных гормональных контрацептивов (комбинированного перорального контрацептива (КОК), вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Прием препарата Линдинет 20 желательно начать на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего комбинированного перорального контрацептива, но не позднее, чем на следующий день после окончания обычного перерыва в приеме КОК или приема последней неактивной таблетки предыдущего КОК.

При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата Линдинет 20 желательно начинать в день удаления предыдущего средства, но не позднее дня, когда должна быть сделана следующая аппликация.

При переходе с контрацептивов, содержащих только прогестин (таблетки, имплант, внутриматочная система (ВМС), инъекционное средство)

- Прием прогестиновых таблеток (мини-пили) может быть прекращен в любой день, прием препарата Линдинет 20 следует начать на следующий день.
- Прием препарата Линдинет 20 следует начать в день удаления импланта или ВМС, содержащих только прогестин.
- Прием препарата Линдинет 20 следует начать в тот день, на который была назначена следующая инъекция прогестинового инъекционного средства.



В каждом из вышеописанных случаев рекомендуется использовать дополнительный негормональный метод контрацепции в течение первых 7 дней применения препарата Линдинет 20.

После прерывания беременности в I триместре

Можно начать прием препарата немедленно. Применение дополнительного метода контрацепции не требуется.

Послеродовой период

Поскольку непосредственно после родов повышается риск возникновения тромбозов, начинать прием препарата Линдинет 20 следует не ранее, чем через 28 дней после родов (при отсутствии лактации) или после прерывания беременности во втором триместре. Рекомендуется использовать дополнительный негормональный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если у женщины уже были половые контакты, до начала применения препарата Линдинет 20 следует исключить беременность или необходимо дождаться первой менструации (см. также разделы «Меры предосторожности» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Пропущенные таблетки

Контрацептивная защита может снизиться при пропуске приема таблеток, особенно если пропуски таблеток удлиняют 7-дневный перерыв в приеме препарата Линдинет 20.

Если опоздание в приеме очередной таблетки составляет **менее 12 часов**, таблетку следует принять как можно скорее (как только женщина вспомнит) и продолжать прием следующих таблеток как обычно.

Если опоздание в приеме таблетки составляет **более 12 часов**, контрацептивная защита может снизиться. В этом случае необходимо следовать двум основным правилам:

1. Нельзя прекращать прием таблеток более чем на 7 дней.
2. Для достижения достаточного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется 7 дней непрерывного приема препарата.

Соответственно, можно привести следующие рекомендации:

- Неделя 1

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее (как только женщина вспомнит), даже если это означает прием двух таблеток одновременно. С этого момента последующие таблетки следует принимать как обычно. Дополнительно, в течение следующих 7 дней следует использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если в течение предшествующих 7 дней имел место половой акт, не может быть исключено наступление беременности. Чем больше таблеток было пропущено и чем ближе пропуски были к перерыву в приеме таблеток, тем выше риск беременности.

- Неделя 2

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее (как только женщина вспомнит), даже если это означает прием двух таблеток одновременно. С этого момента последующие таблетки следует принимать как обычно. При условии, что таблетки были приняты в правильном порядке в течение 7 дней, предшествующих пропуску таблетки, в дополнительных методах контрацепции необходимости нет. В ином случае, или если был пропущен прием более чем 1 таблетки, рекомендуется использовать дополнительный метод контрацепции в течение 7 дней.

- Неделя 3

Риск снижения надежности контрацепции очень высок, так как близок период перерыва приема препарата. Однако корректируя расписание приема таблеток, можно

предотвратить снижение контрацептивной защиты. Если следовать одному из нижеприведенных указаний, при условии, что в течение 7 дней, предшествующих пропуску, все таблетки были приняты правильно, нет необходимости применять дополнительный метод контрацепции. В ином случае необходимо следовать указанию №1 и использовать дополнительный метод контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее (как только женщина вспомнит), даже если это означает прием двух таблеток одновременно. С этого момента последующие таблетки следует принимать как обычно. Прием таблеток из новой упаковки Линдинет 20 следует начать немедленно после окончания текущей упаковки, т.е. между приемом таблеток из текущей и следующей упаковки не должно быть перерыва. В этом случае кровотечение маловероятно до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя могут наблюдаться «мажущие» кровянистые выделения или «прорывное» кровотечение.
2. Еще одним вариантом действий может быть прекращение приема таблеток из текущей упаковки и возобновление приема препарата Линдинет 20 из новой упаковки после перерыва, который не должен превышать 7 дней, включая дни пропуска приема таблеток.

В случае пропуска приема таблеток и отсутствия кровотечения «отмены» в течение первого планового перерыва в приеме препарата, вероятность наступления беременности не может быть исключена.

Что делать в случае возникновения рвоты и/или диареи

Если в течение 4 часов после приема очередной таблетки развивается рвота или диарея, всасывание таблетки может быть неполным. В этом случае нужно использовать таблетки из запасной упаковки в соответствии с указаниями, приведенными в разделе «Пропущенные таблетки».

Все необходимые активные таблетки следует взять из запасной упаковки.

Как отсрочить наступление менструации

Чтобы отсрочить наступление менструации, следует сразу же начать прием таблеток из другой упаковки препарата Линдинет 20, без 7-дневного перерыва. Отсрочка может продолжаться столько, сколько желает женщина, пока не закончатся таблетки из второй упаковки. На фоне отсрочки менструации у женщины могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения. В дальнейшем, после планового 7-дневного перерыва, можно возобновить регулярный прием препарата Линдинет 20.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Линдинет 20 показан к применению только после наступления первой менструации.

Пожилые пациенты

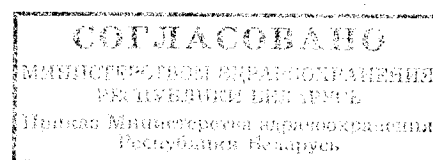
Неприменимо. Применение препарата Линдинет 20 не показано после наступления менопаузы.

Печеночная недостаточность

Линдинет 20 противопоказан женщинам с печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Почечная недостаточность

Данные о применении у женщин с почечной недостаточностью отсутствуют.



Побочное действие

Частота нежелательных явлений, перечисленных в таблице, приводится в соответствии со следующими определениями:

Очень часто: ($\geq 1/10$)

Часто: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечасто: ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редко: ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Очень редко: ($< 1/10\,000$)

Неизвестно: частота не может быть установлена на основании имеющихся данных

Применение комбинированных пероральных контрацептивов связано с увеличением риска возникновения следующих состояний:

- артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий* (частота: редко) (см. также раздел «Меры предосторожности»)
- интраэпителиальная цервикальная неоплазия и рак шейки матки
- рак молочной железы
- повышение риска доброкачественных опухолей печени (например, фокальная нодулярная гиперплазия, гепатоцеллюлярная аденома).

*Увеличение риска развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии, был отмечен у женщин, применяющих КГК. Более подробная информация представлена в разделе «Меры предосторожности».

Системно-органные классы согласно словарю MedDRA и частота	Нежелательные эффекты
Инфекционные и паразитарные заболевания Часто	Вагинит, включая кандидоз
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Очень редко	Гепатоцеллюлярная карцинома
Нарушения со стороны иммунной системы Редко Очень редко	Анафилактические/ анафилактоидные реакции, включая редкие случаи крапивницы, ангионевротического отека и тяжелых реакций, сопровождающихся респираторными и циркуляторными симптомами Обострение системной красной волчанки
Нарушения со стороны обмена веществ и питания Нечасто Редко	Изменения концентрации сывороточных липидов, включая гипертриглицеридемию; изменения аппетита (повышение или снижение) Снижение концентрации фолатов в сыворотке крови*, нарушение толерантности к глюкозе

Очень редко	Обострение порфирии
Нарушения со стороны психики Часто	Изменения настроения, включая депрессию Изменение либидо
Нарушения со стороны нервной системы Очень часто Часто Очень редко	Головная боль, включая мигрень Нервозность; головокружение Прогрессирование хореи
Нарушения со стороны органа зрения Редко Очень редко	Непереносимость контактных линз Неврит зрительного нерва**; тромбоз сосудов сетчатки
Нарушения со стороны сердца Нечасто	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны сосудов Редко Очень редко	Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) Артериальная тромбоэмболия (АТЭ) Прогрессирование варикозного расширения вен
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Часто Нечасто Очень редко Неизвестно	Тошнота, рвота, боли в животе Спастические боли в животе; метеоризм Панкреатит; ишемический колит Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Редко Очень редко Неизвестно	Холестатическая желтуха Заболевания желчного пузыря, включая камни в желчном пузыре*** Гепатоцеллюлярные поражения (например, гепатит, нарушение функции печени)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Часто Нечасто Редко Очень редко	Акне Сыпь; хлоазма (мелазма), возможно, персистирующая; гирсутизм; алопеция Узловатая эритема Многоформная эритема
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Очень редко	Гемолитико-уремический синдром
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы Очень часто	«Прорывное» кровотечение/ «мажущие» кровянистые выделения из влагалища

Часто	Боль в молочных железах и выделения из молочных желез, набухание и болезненность молочных желез; дисменорея; изменение характера менструаций; эрозия шейки матки и изменения в выделении слизи; аменорея
Общие расстройства и нарушения в месте введения Часто	Задержка жидкости/отек
Лабораторные и инструментальные данные Часто Нечасто Редко	Изменения массы тела (повышение или снижение) Повышение артериального давления, изменение концентрации сывороточных липидов, включая гипертриглицеридемию Снижение концентрации фолатов в сыворотке крови*

*Концентрации фолатов в сыворотке крови могут снижаться под действием комбинированных пероральных контрацептивов. Этот эффект может быть клинически значимым в случае наступления беременности вскоре после отмены комбинированных пероральных контрацептивов.

**Неврит зрительного нерва может приводить к частичной или полной потере зрения.

***Комбинированные пероральные контрацептивы могут ухудшить течение заболеваний желчного пузыря и могут спровоцировать развитие данных заболеваний у женщин, ранее не имевших соответствующих симптомов.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут провоцировать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Взаимодействия

«Прорывные» кровотечения и/или неэффективность контрацепции могут быть следствием взаимодействия пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами (индукторами ферментов) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Симптомы передозировки комбинированными пероральными контрацептивами у взрослых и детей могут включать в себя тошноту, рвоту, болезненность молочных желез, головокружение, боли в животе, сонливость/слабость. У женщин может наблюдаться кровотечение «отмены». Специфический антидот отсутствует, при необходимости проводят симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Примечание: для выявления возможных лекарственных взаимодействий следует проводить анализ информации, представленной в инструкциях по медицинскому применению сопутствующих препаратов.

Фармакодинамические взаимодействия

Совместное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, может увеличить риск повышения АЛТ (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Таким образом, пациенткам, принимающим Линдинет 20, следует перейти на альтернативный

метод контрацепции (например, на контрацептивные препараты, содержащие только прогестаген или негормональные методы) до начала терапии по схеме применения комбинированных препаратов. Прием препарата Линдинет 20 можно возобновить через 2 недели после завершения терапии по схеме применения комбинированных препаратов.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на Линдинет 20

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может привести к «прорывному» кровотечению и/или несостоятельности контрацептивного эффекта.

Тактика

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней приема. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция ферментов может сохраняться до 4 недель.

Краткосрочное лечение

Женщинам, которые получают лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов, в дополнение к КОК рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или иной метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода сопутствующей терапии и еще в течение 28 дней после ее отмены.

Если применение препарата-индуктора продолжается после приема последней таблетки КОК из текущей упаковки, следует начать прием таблеток из новой упаковки без обычного перерыва.

Долгосрочное лечение

Женщинам, получающим длительную терапию препаратами, индуцирующими ферментную систему, рекомендовано использовать другой негормональный надежный метод контрацепции.

В литературе описаны следующие взаимодействия:

Вещества, приводящие к увеличению клиренса КОК (снижение эффективности КОК за счет индукции микросомальных ферментов), например:

барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, препараты для лечения ВИЧ-инфекции (ритонавир, невирапин и эфавиренз), возможно также фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Вещества, оказывающие переменный эффект на клиренс КОК:

При одновременном назначении с КОК многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, в том числе комбинации ингибиторов протеазы вируса гепатита С, могут увеличивать или уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. Совокупный эффект данных изменений может быть в некоторых случаях клинически значимым.

Для выявления возможных лекарственных взаимодействий и связанных с этим рекомендаций следует проводить анализ информации, представленной в инструкциях по медицинскому применению сопутствующих препаратов, предназначенных для лечения ВИЧ-инфекции/гепатита С.

Женщинам, получающим ингибиторы протеазы или ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, в случае любых сомнений нужен дополнительный барьерный метод контрацепции.

Влияние препарата Линдинет 20 на другие лекарственные препараты

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм определенных активных веществ. Соответственно, их концентрации в плазме и тканях могут как повышаться

(например, циклоспорин, теофиллин), так и снижаться (например, ламотриджин, тизанидин, левотироксин).

Влияние на результаты лабораторных анализов и других диагностических тестов

Использование комбинированных пероральных контрацептивов может вызвать определенные физиологические изменения, влияющие на результаты некоторых лабораторных анализов, включая:

- биохимические показатели функции печени (включая снижение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы), показатели функции щитовидной железы (повышение уровня общего Т₃ и Т₄ вследствие повышения концентрации тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), снижение свободного Т₃), функции надпочечников (повышение концентрации кортизола в плазме крови, повышение концентрации кортизол-связывающего глобулина, снижение концентрации дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С)) и функции почек (повышение концентрации креатинина в плазме крови и низкие показатели клиренса креатинина)
- концентрации (транспортных) белков в плазме крови, таких как кортикостероид-связывающий глобулин и фракции липидов/липопротеинов
- показатели метаболизма углеводов
- показатели коагуляции и фибринолиза
- снижение концентрации фолатов в сыворотке крови

Изменения обычно не выходят за пределы нормальных значений лабораторных показателей.

Меры предосторожности

Предупреждения

При наличии любого из нижеперечисленных состояний или факторов риска следует обсудить с женщиной обоснованность применения препарата Линдинет 20.

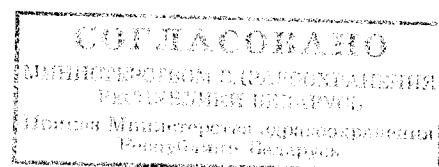
В случае утяжеления или возникновения впервые любого из данных состояний или факторов риска женщине рекомендуется обратиться к своему лечащему врачу и обсудить с ним возможность прекращения приема препарата Линдинет 20.

Сердечно-сосудистые нарушения

Риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Применение комбинированных гормональных контрацептивов повышает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, принимающих их, по сравнению с теми, кто не принимает данные препараты. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированы с наименьшим риском ВТЭ. Другие препараты, такие как Линдинет 20, могут в два раза увеличивать риск возникновения ВТЭ. Решение о применении препарата, не относящегося к препаратам с наименьшим риском возникновения ВТЭ, следует принимать только после беседы с женщиной. Необходимо убедиться, что она осознает риск возникновения ВТЭ при приеме препарата Линдинет 20, а также влияние на него имеющихся у нее факторов риска, и что наибольший риск развития ВТЭ отмечается в первый год применения препарата. Кроме того, существуют данные, согласно которым риск повышается при возобновлении приема комбинированных гормональных контрацептивов после перерыва в приеме в течение 4 недель и более.

За год ВТЭ развивается примерно у 2 из 10 000 женщин, среди небеременных и не принимающих комбинированные гормональные контрацептивы. Однако индивидуальный риск женщины может оказаться гораздо выше, учитывая имеющиеся у нее факторы риска (см. ниже).

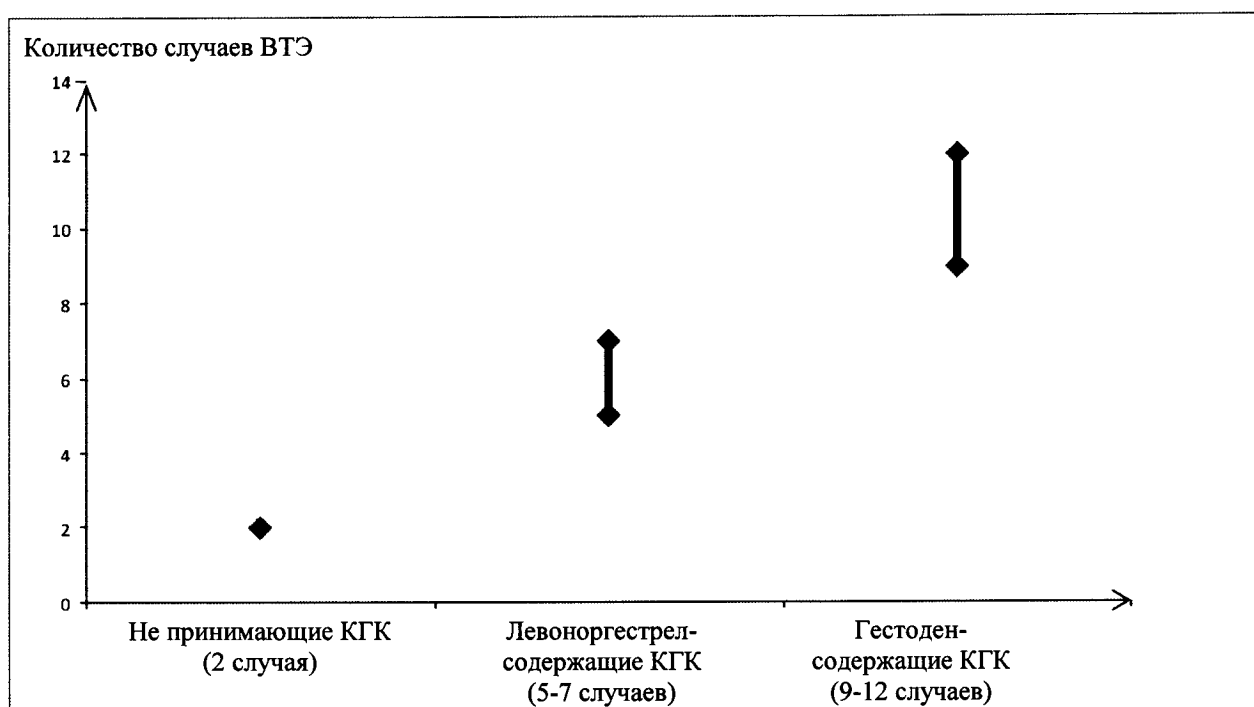


Согласно оценке¹, из 10 000 женщин, которые применяют КГК, содержащие гестоден, у 9-12 в течение года развивается ВТЭ (по сравнению приблизительно с 6² случаями среди женщин, использующих левоноргестрел-содержащие КГК).

В обоих случаях количество ВТЭ за год оказывается меньшим, чем количество, ожидаемое в период беременности или послеродовой период.

ВТЭ может закончиться летальным исходом в 1-2 % случаев.

Количество случаев ВТЭ на 10 000 женщин в год



В очень редких случаях сообщалось о развитии у пациенток, принимающих КГК, тромбозов других сосудов (например, печеночных, мезентериальных, почечных или ретинальных вен и артерий).

Факторы риска развития ВТЭ

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений при применении КГК может значительно повышаться у женщин с дополнительными факторами риска, в частности, с множественными факторами риска (см. таблицу).

Препарат Линдинет 20 противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые обуславливают ее попадание в группу высокого риска развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать ее общий риск развития ВТЭ. Если соотношение «польза/риск» при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

¹Такие значения частоты получили путем анализа совокупности данных эпидемиологических исследований, используя относительные риски для разных препаратов в сравнении с таковым для КГК, содержащих левоноргестрел.

²Медиана диапазона 5-7 на 10 000 женщино-лет, основанная на относительном риске для левоноргестрел-содержащих КГК, в сравнении с неиспользованием КГК, составляет приблизительно 2,3-3,6.

Таблица: Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Очень важно учитывать присутствие также других факторов риска.
Длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любые оперативные вмешательства на нижних конечностях или тазовых органах, нейрохирургические операции или обширные травмы	В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение пластыря/ таблеток/ кольца (в случае планового оперативного вмешательства – не менее чем за четыре недели) и не возобновлять его до истечения двух недель после полного восстановления подвижности. Чтобы избежать нежелательной беременности, прибегают к другому методу контрацепции. В том случае, если прием препарата Линдинет 20 не был прекращен заранее, рассматривают возможность проведения антитромботической терапии.
Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью свыше 4 часов, также может быть фактором риска развития ВТЭ, в особенности у женщин с дополнительными факторами риска.	
Отягощенный семейный анамнез (случаи венозных тромбоэмболических осложнений у ближайших родственников – брата, сестры, родителя, особенно в относительно молодом возрасте, т.е. до 50 лет).	Если возникает подозрение о наследственной предрасположенности, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения об использовании любого КГК
Любые патологии, ассоциированные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия
С возрастом	Особенно после 35 лет

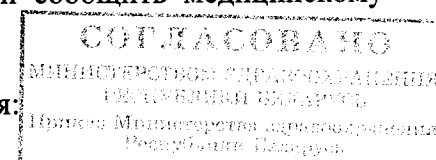
Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен и тромбофлебита поверхностных вен в развитии или прогрессировании тромбоза вен.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии во время беременности и особенно в первые 6 недель послеродового периода (информацию по беременности и лактации см. в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

Женщины должны быть информированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать в себя:



- односторонний отек ноги и/или ступни, или отек вдоль вены ноги;
- боль или болезненность в ноге, которые ощущаются в положении стоя или во время ходьбы;
- повышение температуры пораженной ноги; покраснение или изменение цвета кожи ноги.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут включать в себя:

- внезапно начавшуюся беспричинную одышку или частое дыхание;
- внезапный кашель без очевидной причины, возможно с кровью;
- острую боль в груди;
- предобморочное состояние или головокружение;
- частое или неритмичное сердцебиение.

Некоторые из приведенных симптомов (например, одышка, кашель) неспецифичны и могут быть ошибочно приняты за более распространенные или менее тяжелые патологии (например, инфекционные заболевания дыхательных путей).

Прочие признаки закупорки сосудов могут включать в себя внезапную боль, отек и слабовыраженную синюшность конечности.

В случае развития закупорки сосудов в глазу симптомы могут варьировать от размытости зрения (без болевых ощущений) до (при прогрессировании) его потери. В отдельных случаях полная потеря зрения может развиваться практически сразу.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

Результаты эпидемиологических исследований позволили связать применение КГК с повышенным риском развития артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или нарушением мозгового кровообращения (например, транзиторное нарушение мозгового кровообращения, инсульт). Случаи артериальной тромбоэмболии могут иметь летальный исход.

Факторы риска развития АТЭ

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушений мозгового кровообращения при применении КГК возрастает у женщин с факторами риска (см. таблицу). Препарат Линдинет 20 противопоказан женщинам с одним серьезным фактором риска или множественными факторами риска развития АТЭ, которые обуславливают ее попадание в группу высокого риска развития артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать ее общий риск. Если соотношение «польза/риск» при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития АТЭ

Фактор риска	Примечание
С возрастом	Особенно после 35 лет
Курение	Женщинам, желающим применять КГК, рекомендуется отказаться от курения. Женщинам старше 35 лет, не отказавшимся от курения, настоятельно рекомендуется выбрать другой метод контрацепции.
Гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Это особенно важно для женщин с

	дополнительными факторами риска.
Отягощенный семейный анамнез (случаи артериальных тромбоэмболических осложнений у ближайших родственников – брата, сестры, родителя, особенно в относительно раннем возрасте, т.е. до 50 лет).	Если возникает подозрение о наследственной предрасположенности, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения об использовании любого КГК.
Мигрень	Повышение частоты или степени тяжести мигрени во время применения КГК (что может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) могут стать причиной для немедленной отмены препарата.
Любые состояния, ассоциированные с нежелательными сосудистыми явлениями.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца и фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЭ

Женщины должны быть проинформированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя:

- внезапную слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапные сложности при ходьбе, головокружение, потерю равновесия или координации;
- внезапно возникшую спутанность сознания, нарушения речи или понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном или в обоих глазах;
- внезапную, выраженную или длительную головную боль без известных причин;
- потерю сознания или обморок с судорогами или без.

Временный характер симптомов позволяет предположить транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать в себя:

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение стеснения или переполнения в груди, в руке или за грудиной;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, горло, руку, желудок;
- ощущение переполнения, нарушения пищеварения или удушья;
- потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
- крайнюю степень слабости, тревожность или одышку;
- частое или неритмичное сердцебиение.

Опухоли

Наиболее важным фактором риска рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция (ВПЧ). В нескольких эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что длительное применение КГК может ассоциироваться с увеличением риска развития рака шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека. Тем не менее, до сих пор не существует единого мнения о том, насколько полученные данные подвержены влиянию систематических ошибок (например,

связанных с выявлением рака шейки матки или половым поведением индивидов, использующих барьерные методы контрацепции).

Согласно результатам мета-анализа 54 эпидемиологических исследований, наблюдается некоторое повышение относительного риска ($OR=1,24$) развития рака молочной железы у женщин на фоне приема КОК. В течение 10 лет после прекращения приема КОК повышенный риск постепенно нивелируется. Поскольку рак молочной железы у женщин до 40 лет встречается редко, число новых случаев рака молочной железы, диагностированных у пациенток, постоянно принимающих и недавно начавших прием КОК, невелико по отношению к общему риску развития рака молочной железы. Эти исследования не представили доказательств причинно-следственной связи.

Отмеченные особенности повышения риска могут быть обусловлены более ранней диагностикой рака молочной железы у пациенток, принимающих КОК, биологическими эффектами препаратов КОК или сочетанием обоих факторов. Рак молочной железы у пациенток, когда-либо принимавших КОК, как правило, диагностируется на более ранней стадии, чем у женщин, никогда не принимавших КОК.

В редких случаях у женщин, принимавших препараты КОК, были отмечены доброкачественные и, еще реже, злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях такие опухоли приводили к внутрибрюшным кровотечениям с угрозой жизни. У женщин, принимающих пероральные контрацептивы, в случае сильной боли в верхней части живота, увеличения печени или наличия признаков внутрибрюшного кровотечения, в рамках дифференциальной диагностики следует подозревать опухоль печени.

Другие состояния

Депрессивное настроение и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов (см. раздел «Побочное действие»). Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует посоветовать обратиться к своему врачу в случае появления изменений настроения и депрессивных симптомов, в том числе, вскоре после начала лечения.

Женщины с депрессией в анамнезе, принимающие комбинированные пероральные контрацептивы, должны находиться под тщательным наблюдением, прием препарата следует отменить в случае рецидива тяжелой депрессии. Пациенткам, у которых развилась тяжелая депрессия на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов, следует прекратить прием препарата и использовать альтернативный метод контрацепции, чтобы определить, связано ли развитие депрессии с приемом КОК.

У женщин с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом гипертриглицеридемии при приеме КОК следует учитывать возможный повышенный риск развития панкреатита.

Хотя у многих женщин, принимающих КОК, было отмечено небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко. Тем не менее, в таких редких случаях оправдана немедленная отмена приема комбинированных пероральных контрацептивов и назначение гипотензивной терапии. По необходимости прием КОК может быть возобновлен, если с помощью гипотензивной терапии удалось достичь нормальных значений артериального давления.

Сообщалось о развитии или прогрессировании при беременности и на фоне приема КОК следующих состояний/заболеваний (однако связь с приемом КОК убедительно не доказана): желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; камни в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, обусловленная отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут провоцировать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к норме. Метаболизм стероидных гормонов может существенно замедлиться в случае нарушения функции печени.

Рецидив холестатической желтухи, возникавшей ранее во время беременности или во время предыдущего приема половых стероидных гормонов, требует прекращения приема КОК. Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, отсутствуют данные о необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, принимающих низкодозированные КОК (содержат < 0,05 мг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны находиться под тщательным наблюдением во время приема КОК.

Также сообщалось о случаях развития болезни Крона и неспецифического язвенного колита у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы.

Иногда может развиваться хлоазма (особенно у женщин с хлоазмой во время беременности в анамнезе). Пациенткам со склонностью к хлоазме следует избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового излучения во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Предосторожности при применении

Медицинское обследование/консультация

До начала применения или повторного назначения препарата Линдинет 20 следует провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях (см. раздел «Противопоказания») и особых указаниях и мерах предосторожности (см. раздел «Меры предосторожности»). Важно обратить внимание женщины на риск возникновения венозного и артериального тромбоза, включая риск от применения препарата Линдинет 20 в сравнении с другими КГК, на симптомы ВТЭ и АТЭ, а также на установленные факторы риска и предпринимаемые действия в случае подозрения на развитие тромбоза.

Необходимо, чтобы женщина внимательно прочла листок-вкладыш с информацией для пациента и следовала представленным в нем рекомендациям. Частота и вид осмотров должны основываться на разработанных практических рекомендациях с их адаптацией для каждой конкретной женщины.

Следует предупредить женщину, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективность КОК может снижаться в случае пропуска таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»), желудочно-кишечных расстройств (см. раздел «Способ применения и дозы») или при сопутствующем применении других лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

СНИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ ЦИКЛА

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

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует рассмотреть негормональные причины с проведением соответствующих диагностических мероприятий для исключения злокачественных новообразований или беременности. Они могут включать диагностическое выскабливание. У некоторых женщин кровотечение «отмены» может не развиваться во время перерыва в приеме пероральных контрацептивов.

Если КОК принимались согласно указаниям, описанным в разделе «Способ применения и дозы», то маловероятно, что у женщины наступит беременность. Тем не менее, если до

первого отсутствия кровотечения «отмены» женщина не следовала инструкции по приему КОК, или отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», то перед продолжением приема КОК должна быть исключена беременность.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность комбинированных пероральных контрацептивов была установлена у взрослых женщин детородного возраста. Применение подобных лекарственных препаратов до наступления менархе не показано.

Пожилые пациенты

Применение комбинированных пероральных контрацептивов у женщин после наступления менопаузы не показано.

Повышение АЛТ

Во время клинических испытаний с пациентами, применявших для лечения инфекций вирусного гепатита С лекарственные средства, содержащие омбитапир / паритапир / ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, было выявлено повышение трансаминазы (АЛТ) более, чем в 5 раз превышающее верхний предел нормы и возникающее чаще у женщин, использующих этинилэстрадиолсодержащие препараты, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КОК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препарат Линдинет 20 содержит лактозу и сахарозу. Пациентам с такой редкой наследственной патологией, как непереносимость галактозы, фруктозы, лактозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, недостаточность сахарозы-изомальтазы, не следует применять данный препарат.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами:

Линдинет 20 не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Упаковка

21 таблетка, покрытая оболочкой, в блистере. 1 или 3 блистера в картонной коробке с приложенной инструкцией по применению. В картонную коробку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от + 15 °С до + 25 °С, в защищенном от света и влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

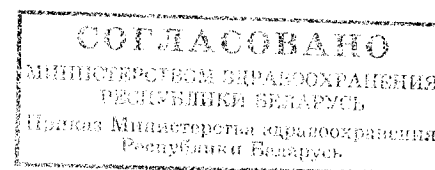
Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»,
1103 Будапешт, ул. Дёмрői, 19-21, Венгрия



4704 - 2018

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru