

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ЛІНДИНЕТ 20**  
**(LINDYNETTE 20)**

**Склад:**

*діючі речовини:* гестоден, етинілестрадіол;

1 таблетка містить гестодену 0,075 мг та етинілестрадіолу 0,02 мг;

*допоміжні речовини:* натрію кальцію едетат, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, крохмаль кукурудзяний, лактози моноідрат, хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, тальк, кальцію карбонат, сахароза.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. Гестоден та естроген (фіксовані комбінації). Код АТС G03A A10.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Пероральна контрацепція.

**Протипоказання.**

- Вагітність або підозра на неї;
- генітальні кровотечі нез'ясованої етіології;
- наявність або посилення в анамнезі на артеріальні або венозні тромбоемболічні захворювання (наприклад тромбофлебіт глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, цереброваскулярні порушення, інфаркт міокарда);
- наявність ризику артеріальної або венозної тромбоемболії (порушення згортання крові, порок серця, миготлива аритмія);
- наявність продромальних симптомів тромбозу в анамнезі (транзиторна церебральна ішемічна атака, стенокардія);
- серцево-судинні порушення (патологія клапана(-ів) серця, аритмії);
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- наявність доброякісної або злоякісної пухлини чи тяжкого захворювання печінки;
- наявність в анамнезі злоякісних пухлин матки або молочних залоз;
- діагностовані або підозрювані злоякісні пухлини ендометрію або інші естрогензалежні новоутворення;
- судинна офтальмопатія;
- герпес вагітних в анамнезі;
- серпоподібноклітинна анемія;
- гіперліпідемія;
- діабетична ангіопатія;
- мігрень з вогнищевою неврологічною симптоматикою;
- панкреатит нині або в анамнезі, якщо він пов'язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією;
- наявність в анамнезі холестатичної жовтяниці під час вагітності або свербіжу вагітних;
- прогресування атеросклерозу під час попередньої вагітності;
- синдром Дубіна–Джонсона, синдром Ротора;
- підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату.

**Спосіб застосування та дози.**

Приймати препарат слід протягом 21 дня по 1 таблетці на добу (по можливості в один і той самий час). Потім роблять 7-денну перерву. Під час 7-денної перерви з'являється менструальноподібна кровотеча внаслідок відміни препарату. Зазвичай кровотеча починається на 2 або 3 день після прийому останньої таблетки і може не закінчитися до початку застосування таблеток із наступної упаковки.

Наступного дня після 7-денної перерви починають прийом таблеток з наступної упаковки, яка містить 21 таблетку.

#### Перший прийом препарату.

Прийом препарату Ліндинет 20 треба починати з першого дня менструального циклу.

Прийом таблеток також можна почати з 2 по 5 день менструації, проте в цьому випадку необхідно використовувати додаткові негормональні засоби контрацепції протягом перших семи днів застосування таблеток під час першого циклу.

#### Перехід на прийом препарату Ліндинет 20 з іншого комбінованого перорального контрацептиву.

Першу таблетку препарату Ліндинет 20 треба прийняти після прийому останньої таблетки з попередньої упаковки іншого перорального гормонального протизаплідного препарату у перший день менструальноподібної кровотечі, але не пізніше дня відразу після перерви у прийманні таблеток (або застосування плацебо) з попередньої упаковки пероральних контрацептивів.

#### Перехід на прийом препарату Ліндинет 20 з препаратів, що містять тільки прогестаген («міні-пілі», ін'єкції, імплантат або внутрішньоматкова система).

З «міні-пілі» можна перейти на прийом препарату Ліндинет 20 у будь-який день циклу. Зімплантата можна перейти на прийом препарату Ліндинет 20 у день видалення імплантата або внутрішньоматкової системи; з розчину для ін'єкцій – в день, коли необхідно зробити наступну ін'єкцію, замість ін'єкції. У цих випадках, у перші 7 днів необхідно застосовувати додаткові методи контрацепції.

#### Прийом препарату Ліндинет 20 після абортів в першому триместрі вагітності.

Після абортів можна починати приймати препарат одразу ж, у такому випадку немає необхідності в застосуванні додаткового методу контрацепції.

#### Прийом препарату Ліндинет 20 після пологів або після абортів в другому триместрі вагітності.

Інформація про застосування препарату в період лактації описана у розділі «Застосування в період вагітності або годування груддю».

Жінки, які не годують немовля груддю, можуть починати приймати препарат через 21–28 днів після пологів або абортів в другому триместрі вагітності. Якщо жінка вирішує приймати таблетки пізніше ніж через 21–28 днів після пологів або абортів, то у перші 7 днів необхідно застосовувати додаткові методи контрацепції. Якщо після пологів або абортів вже відбувся статевий контакт, тоді перед прийомом препарату треба виключити вагітність або дочекатися першої менструації.

#### Пропуск прийому таблетки.

Якщо запізнення в прийомі таблетки не перевищує 12 годин, протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки слід приймати у звичайний час. Якщо запізнення з прийомом таблетки перевищує 12 годин, контрацептивний захист може знизитися. В такому разі необхідно керуватися двома основними правилами:

1. Перерва у прийомі таблеток ніколи не може становити більше 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники досягається безперервним застосуванням препарату протягом 7 днів.

Відповідно до цього в повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

#### 1-й тиждень

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше прийомів таблеток пропущено і чим ближче пропуск до 7-денної перерви у застосуванні препарату, тим вищий ризик вагітності.

#### 2-й тиждень

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. Якщо жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

#### 3-й тиждень

Імовірність зниження контрацептивного ефекту значна через майбутню 7–денну перерву в застосуванні препарату. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного

захисту. Якщо дотримуватися одного з низчезазначених варіантів, то не виникне необхідності використовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого із запропонованих далі варіантів і використовувати додаткові методи контрацепції протягом наступних 7 днів.

1. Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. Прийом таблеток з нової упаковки слід почати відразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви у застосуванні препарату. Малоімовірно, що у жінки розпочнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому таблеток із другої упаковки, хоча можуть спостерігатися мажучі кров'янисті виділення або проривна кровотеча.

2. Жінці можна також порадишити припинити прийом таблеток з поточної упаковки. У другому випадку перерва в застосуванні препарату повинна становити 7 днів, включаючи дні пропуску прийому таблеток; прийом таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час першої звичайної перерви у застосуванні препарату, слід розглянути ймовірність вагітності.

#### Заходи, які вживають при блюванні.

Якщо протягом 3-4 год після прийому препарату починається блювання, це означає, що діюча речовина з таблетки не всмокталась повністю. У такому разі треба діяти відповідно до пункту «Пропуск прийому таблетки». Якщо пацієнтка не хоче відхилитися від режиму прийому, пропущені таблетки треба приймати з додаткової упаковки.

#### Затримка або прискорення менструального циклу.

Для затримки менструації прийом таблеток треба продовжувати з нової упаковки без перерви в застосуванні препарату. Менструацію можна затримувати так довго, як необхідно, до кінця прийому останньої таблетки з другої упаковки. При затримці менструації можуть з'являтися проривні або мажучі кровотечі. Регулярний прийом препарату Ліндинет 20 можна відновити після звичайної 7-денної перерви. З метою прискорення настання менструальної кровотечі, 7-добову перерву в застосуванні препарату скорочують на бажану кількість днів. Чим менша перерва в застосуванні препарату, тим імовірніше, що менструальноподібна кровотеча не виникне, а проривні або мажучі кровотечі будуть з'являтися під час приймання таблеток з наступної упаковки.

#### ***Побічні реакції.***

У перший період застосування препарату у 10-30% жінок можуть зустрічатися такі побічні ефекти: напруження молочних залоз, погіршення самопочуття, мажучі кровотечі. Ці побічні ефекти, як правило, слабо виражені і через 2-4 цикли минають.

#### Інші можливі побічні реакції.

У жінок, які приймають пероральні контрацептиви, можливі: вагініт, затримка рідини, зміни настрою, головний біль, нудота, блювання, акне, зміна менструального циклу, напруження молочних залоз, зміна маси тіла та лібідо.

Застосування пероральних контрацептивів пов'язано з підвищеним розвитком таких станів:

- артеріальні і венозні тромботичні та тромбоемболічні ускладнення, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз вен та емболію легеневої артерії;
- інтраепітеліальна неоплазія шийки матки і рак шийки матки;
- рак молочної залози;
- доброякісні пухлини печінки (фокальна вузликова гіперплазія).

Інфекції і інвазії: вульвовагінальний кандидоз.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): рак молочної залози, гепатоцелюлярна карцинома, аденома печінки.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: гемолітикоуремічний синдром.

Порушення з боку імунної системи: анафілактичні реакції, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, тяжкі алергічні реакції із порушенням дихання та циркуляторними симптомами, загострення системного червоного вовчака, загострення порфірії.

Порушення харчування та обміну речовин: затримка рідини, зниження або підвищення апетиту, здуття живота, зниження толерантності до глюкози, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, ішемічний коліт, запальне захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт).

Психічні порушення: зміни настрою, депресія, зниження або підвищення лібідо, роздратованість, нервозність.

Порушення з боку нервової системи: мігрень, головний біль, запаморочення, загострення хорей, неврит зорового нерва\*, інсульт (LLT).

\* Неврит зорового нерва може призвести до часткової або повної втрати зору.

Порушення з боку органів зору: непереносимість контактних лінз, тромбоз артерії сітківки ока.

Порушення з боку органів слуху та рівноваги: отосклероз.

Порушення з боку серця: інфаркт міокарда.

Порушення з боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, тромбоз, емболія.

Порушення з боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі, панкреатит.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів: захворювання жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба\*\*, гепатоцелюлярне ушкодження (включаючи гепатит та порушення функції печінки).

\*\* Застосування комбінованих пероральних контрацептивів може посилити перебіг існуючого захворювання жовчного міхура та прискорити розвиток хвороби у жінок, які раніше не мали симптомів захворювання.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: акне, хлоазма (мелазмаLLT), гірсутизм, алопеція, вузликова еритема, мультиформна еритема.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: проривні кровотечі, мажучі виділення між менструаціями, біль у молочних залозах, нагрубання молочних залоз.

Лабораторні показники: зниження або збільшення маси тіла, зниження рівнів фолатів.

Серйозні та інші небажані явища описані у розділі «Особливості застосування».

### ***Передозування.***

Після приймання великих доз препарату Ліндинет 20 тяжких симптомів не спостерігалось. Ознаки передозування: нудота, блювання, у молодих дівчат – невелика піхвова кровотеча. Препарат не має специфічного антидоту, лікування симптоматичне.

### ***Застосування в період вагітності або годування груддю.***

Вагітність. До початку прийому препарату Ліндинет 20 треба виключити вагітність.

Якщо вагітність настала у період застосування препарату, необхідно негайно припинити прийом пероральних контрацептивів.

Обширні епідеміологічні дослідження не виявили ні підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку у новонароджених, що народилися у жінок, які приймали пероральні контрацептиви до вагітності, ні тератогенної дії (зокрема, вад серця та аномалій розвитку кінцівок) у випадках, коли пероральні контрацептиви ненавмисно приймалися на ранніх термінах вагітності.

Годування груддю. Застосування гормональних протизаплідних засобів під час годування груддю не рекомендується, тому що ці препарати знижують виділення молока, змінюють його склад, а також у невеликій кількості проникають у молоко.

***Діти.*** Препарат не застосовують дітям.

### ***Особливості застосування.***

Захворювання системи кровообігу.

Пероральні протизаплідні засоби збільшують ризик виникнення інфаркту міокарда. Ризик інфаркту міокарда вищий у жінок, які палять та мають інші фактори ризику, наприклад артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, ожиріння та цукровий діабет.

Паління значно збільшує ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень, що можуть з'являтися при застосуванні пероральних контрацептивів. Цей ризик зростає з віком, тому в жінок, віком від 35 років і тих, які багато палять, значно зростає ризик кардіоваскулярних ускладнень. Жінкам, які приймають пероральні протизаплідні засоби, рекомендується відмовитися від паління.

Ліндинет 20 варто призначати з обережністю жінкам, у яких є ризик кардіоваскулярних захворювань. Застосування пероральних контрацептивів збільшує ризик розвитку цереброваскулярних захворювань (ішемічного та геморагічного інсульту) та венозних тромбоемболічних порушень.

Повідомлялося про підвищення артеріального тиску (АТ) у жінок, які приймали пероральні контрацептиви. Підвищення артеріального тиску частіше спостерігалось у жінок старшого віку, а також при тривалому застосуванні.

Отримані дані свідчать, що частота розвитку артеріальної гіпертензії збільшується залежно від кількості естрогенів.

Тим жінкам, у яких раніше спостерігали підвищений артеріальний тиск або відмічали захворювання, що супроводжувалися підвищеним артеріальним тиском, або які перенесли захворювання нирок, слід рекомендувати інший метод контрацепції. Якщо, незважаючи на це, жінка з артеріальною гіпертензією бажає приймати пероральні протизаплідні засоби, за нею необхідний суворіший контроль і якщо відзначається значне підвищення артеріального тиску, застосування препарату треба припинити.

У більшості жінок артеріальний тиск після припинення прийому препарату повертається до норми, і надалі підвищений ризик виникнення артеріальної гіпертензії не характерний.

#### Венозний та артеріальний тромбоз та тромбоемболія.

Застосування комбінованих пероральних контрацептивів пов'язано з підвищеним ризиком венозних та артеріальних тромботичних і тромбоемболічних ускладнень. Для кожної конкретної комбінації естроген /прогестаген слід прописувати той режим дозування, який містить мінімальну кількість естрогену і прогестагену і одночасно забезпечує низький відсоток невдач і відповідає потребам пацієнтки.

#### Венозний тромбоз і тромбоемболія.

Застосування будь-яких комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) тягне за собою підвищений ризик венозних тромбоемболічних захворювань (ВТЗ).

Додатковий ризик розвитку венозних тромбоемболічних захворювань росте в перший рік застосування КПК у тих жінок, які ще не приймали такі препарати. Цей ризик набагато менший, ніж ризик ВТЗ вагітних. З 100 000 вагітних приблизно у 60 спостерігається ВТЗ і 1-2 % усіх випадків ВТЗ має летальний наслідок.

Частота появи ВТЗ у жінок, які приймають по 50 мкг і менше етинілестрадіолу в комбінації з левоноргестрелем, становить приблизно 20 випадків на 100 000 жінок на рік. Частота появи ВТЗ у жінок, які приймають гестоден у комбінації, становить приблизно 30-40 випадків на 100 000 жінок на рік.

Ризик появи тромбоемболії (артеріальної і/або венозної) зростає:

- з віком;
- при палінні (надмірне паління і вік, особливо понад 35 років, є додатковими чинниками ризику);
- при обтяженому родинному анамнезі (наприклад захворювання батька або брата, сестри в молодому віці). Якщо є вроджена схильність до тромбоемболічних захворювань, необхідно порадитися з фахівцем перед застосуванням препарату;
- при ожирінні (індекс маси тіла вище 30 кг/м<sup>2</sup>);
- при порушенні обміну жирів (дисліпопротеїнемія);
- при артеріальній гіпертензії;
- при мігрени;
- при захворюваннях клапанів серця;
- при миготливій аритмії (фібриляція передсердь);
- при тривалій іммобілізації, тяжких операціях, операціях на нижніх кінцівках, тяжких травмах. У зв'язку з тим, що ризик тромбоемболічних захворювань зростає в післяопераційному періоді, пропонується припинити прийом препарату за 4 тижні до запланованої операції і розпочинати прийом через 2 тижні після ремобілізації хворої.

Оскільки період безпосередньо після пологів асоціюється з підвищеним ризиком тромбоемболії, прийом Ліндинету 20 варто починати не раніше ніж на 28 день після пологів або абортів в другому триместрі вагітності.

#### Артеріальний тромбоз і тромбоемболія.

Ліндинет 20 збільшує ризик розвитку артеріальних тромботичних і тромбоемболічних ускладнень.

Описані ускладнення включають інфаркт міокарда і цереброваскулярні порушення (ішемічний та геморагічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку). Ризик розвитку артеріальних тромботичних і тромбоемболічних ускладнень більш високий у жінок, які мають додаткові фактори ризику.

Слід з обережністю призначати Ліндинет 20 жінкам, які мають фактори ризику розвитку тромботичних і тромбоемболічних ускладнень.

Жінки, які страждають на мігрень і приймають КПК (особливо у разі мігрени з ауурою), мають підвищений ризик розвитку інсульту.

Застосування препарату треба негайно припинити з появою таких ознак тромбоемболії: біль у грудній клітці, що іррадіює в ліву руку, незвично сильні болі в ногах, набряки ніг, колючий біль під час вдиху або при кашлі, кров'янисті виділення з бронхів.

Біохімічні показники, що вказують на схильність до тромбоемболічних захворювань: резистентність до активованого протейну С (АРС), гіпергомоцистеїнемія, недостатність антитромбіну III, протейну С і протейну S, наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпіну, lupus-антикоагулянту).

#### Пухлини.

Під час деяких досліджень повідомляли про збільшення частоти випадків раку шийки матки у жінок, які тривалий час приймали пероральні протизаплідні засоби, але результати неоднозначні. Ймовірність розвитку раку шийки матки залежить від сексуальної поведінки і від інших чинників (наприклад від вірусу папіломи людини).

Виявлені випадки раку молочних залоз у жінок, які приймають пероральні протизаплідні засоби, відмічались клінічно в більш ранній стадії, ніж у жінок, які не приймали цих препаратів.

Малися одиничні повідомлення про розвиток доброякісної пухлини печінки у жінок, які тривалий час приймають гормональні протизаплідні засоби.

Встановлено зв'язок між появою доброякісних пухлин печінки і прийомом пероральних контрацептивів, хоча такі доброякісні пухлини зустрічаються рідко. При розриві цих пухлин спостерігається внутрішньочеревна кровотеча, яка може призвести до летального наслідку.

У жінок, які тривалий час приймають пероральні протизаплідні засоби, зрідка спостерігався розвиток злоякісної пухлини печінки.

У пацієток, які мають в анамнезі холестатичну жовтяницю або свербіж в період вагітності, а також у пацієток, які раніше приймали комбіновані пероральні контрацептиви, ризик розвитку цих захворювань вищий. У разі якщо такі пацієтки приймають Ліндинет 20, необхідний ретельний моніторинг їхнього стану, а при поверненні патологічного стану застосування препарату необхідно припинити.

#### Інші стани.

При застосуванні пероральних протизаплідних засобів іноді може утворитися тромбоз судин сітківки ока. Приймання препарату треба припинити при втраті зору (повному або частковому), екзофтальмі, диплопії або при набряку соска зорового нерва або порушеннях у судинах сітківки та пройти додаткове медичне обстеження.

За даними досліджень, відносний ризик утворення жовчних каменів з віком зростає у жінок, які приймають пероральні протизаплідні засоби або препарати, що містять естроген. Новітні дослідження виявили, що ризик виникнення жовчнокам'яної хвороби невеликий при застосуванні препаратів з малою дозою гормонів.

З появою або посиленням нападів мігрені, з появою постійного або при повторному незвично сильному головному болі застосування препарату треба припинити.

Приймання таблеток Ліндинет 20 треба негайно припинити з появою свербіжу всього тіла або з появою епілептичного нападу.

#### Вплив препарату на обмін вуглеводів і ліпідів.

У жінок, які приймають Ліндинет 20, може спостерігатися зниження толерантності до вуглеводів. Тому жінки з цукровим діабетом, які приймають препарат Ліндинет 20, повинні перебувати під ретельнішим наглядом.

У деяких жінок при застосуванні перорального протизаплідного засобу було виявлено підвищення рівня тригліцеридів у крові. Низка прогестогенів знижують рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). У зв'язку з тим, що естроген збільшує рівень холестерину ЛПВЩ у плазмі крові, вплив препарату Ліндинет 20 на обмін ліпідів залежить від рівноваги між естрогеном та прогестогеном і від дози та форми прогестогену.

Треба здійснювати ретельний контроль за жінками з гіперліпідемією, які, незважаючи на це, вирішили приймати протизаплідні засоби.

У жінок, зі спадковою гіперліпідемією і які приймали препарат з естрогеном, було виявлено різке збільшення тригліцеридів у плазмі крові, що могло призвести до панкреатиту.

#### Порушення менструального циклу.

При застосуванні препарату Ліндинет 20, особливо в перші три місяці, можуть з'являтися нерегулярні (проривні) кровотечі. Якщо такі кровотечі присутні досить тривалий час або з'являються після того, як сформувалися регулярні цикли, причина їх, як правило, негормональна; потрібно провести відповідний гінекологічний огляд для виключення вагітності або злоякісних утворень. Якщо негормональна причина виключена, треба перейти на прийом іншого препарату.

В окремих випадках менструальноподібна кровотеча після відміни препарату протягом 7-денної перерви не проявляється. Якщо до відсутності кровотечі було порушено режим застосування препарату або якщо кровотеча відсутня після прийому останньої таблетки з другої упаковки, то до продовження застосування препарату треба виключити вагітність.

Стани, що вимагають особливої обережності.

Медичний огляд.

Перед початком застосування препарату Ліндинет 20 необхідно зібрати детальний сімейний анамнез і пройти загальний лікарський і гінекологічний огляди. Ці дослідження слід регулярно повторювати. При фізикальному огляді треба виміряти артеріальний тиск, дослідити молочні залози, пальпувати живіт, провести гінекологічне обстеження з дослідженням цитологічного мазка, а також лабораторні дослідження.

Жінку необхідно попередити, що препарат не захищає її від інфекцій, які поширюються статевим шляхом, зокрема від СНІДу.

Функція печінки.

При гострому або хронічному порушенні печінкової функції варто припинити застосування препарату до нормалізації печінкових ферментів. При порушеній активності печінкових ферментів може порушуватися метаболізм стероїдних гормонів.

Афективні розлади.

Тим жінкам, у яких з'являється депресія при прийманні протизаплідних засобів, доцільно відмінити препарат і тимчасово перейти на інший метод контрацепції до визначення причини депресивного стану. Жінки, які раніше перенесли депресію, повинні перебувати під ретельнішим контролем, а при відновленні депресії варто припинити застосування перорального протизаплідного засобу.

Рівень фолатів.

При застосуванні пероральних протизаплідних засобів рівень фолієвої кислоти в крові може знизитися. Це має клінічне значення тільки тоді, якщо незабаром після завершення курсу приймання перорального протизаплідного засобу відбувається зачаття.

Хлоазма.

Поява хлоазми особливо часто спостерігається у жінок, які мають в анамнезі хлоазму вагітних. Жінкам, схильним до хлоазми, варто уникати перебування на сонці, а також дії ультрафіолетового випромінювання під час прийому КПК.

Інше.

Крім зазначених вище станів, треба звертати особливу увагу на стан жінки при наявності таких захворювань: отосклероз, розсіяний склероз, епілепсія, мала хорія, інтермітуюча порфірія, тетанічні стани, ниркова недостатність, ожиріння, системний червоний вовчак, міома матки.

Під дією пероральних протизаплідних засобів рівень деяких лабораторних показників (показники функції печінки, нирок, надниркових залоз, щитовидної залози, згортання крові і фібринолітичних факторів, ліпопротеїнів і транспортних протеїнів) може змінюватися. Незважаючи на це, показники залишаються в межах норми.

Пацієнткам з рідкісним спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактазної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

Пацієнткам з рідкісними спадковими формами непереносимості фруктози, недостатністю цукрози-ізомальтази або синдромом глюкозо-галактазної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Дослідження стосовно можливого впливу препарату на здатність керування автомобілем або роботі з іншими механізмами не проводилися.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Взаємодія між етинілестрадіолом і одночасно застосовуваними препаратами може призвести до підвищення або зниження рівнів етинілестрадіолу в плазмі.

Зниження рівня етинілестрадіолу в плазмі може призвести до збільшення кількості проривних кровотеч і порушень менструального циклу, іноді також спостерігається зниження контрацептивного ефекту Ліндинету 20. Тому у разі одночасного застосування етинілестрадіолу і препаратів, що знижують рівень етинілестрадіолу в плазмі, на додаток до прийому Ліндинету 20 рекомендується використовувати негормональні методи контрацепції (наприклад презервативи, сперміциди). У разі, якщо необхідне тривале застосування препаратів, які містять такі активні речовини, потрібно розглянути можливість відмови від застосування гормональних контрацептивів як основного методу контрацепції.

Після припинення прийому лікарських препаратів, що знижують концентрацію етинілестрадіолу в крові, рекомендується використовувати додатковий негормональний метод контрацепції як мінімум протягом 7 днів. Після припинення прийому лікарських препаратів, здатних спричинити індукцію мікросомальних ферментів печінки і призвести до зниження концентрації етинілестрадіолу у сироватці крові, рекомендується використовувати додатковий негормональний метод контрацепції протягом більш тривалого періоду. Іноді, залежно від дози, тривалості лікування і швидкості виведення препарату, що спричиняє індукцію ферментів, можуть минути тижні, перш ніж індукція ферментів печінки повністю припиниться. Активні речовини, які можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу в сироватці крові:

- будь-яка активна речовина, яка знижує час транзиту по шлунково-кишковому тракту і, отже, знижує всмоктування;
- речовини, які індують мікросомальні ферменти печінки, наприклад рифампіцин, рифабутин, барбітурати, примідон, фенілбутазон, фенітоїн, дексаметазон, гризеофульвін, топірамат, деякі інгібітори протеази, модафініл, карбамазепін, окскарбазепін, фелбатам і невірапін;
- *hypericum perforatum* (звіробій) та ритонавір (завдяки здатності індукувати ферменти печінки);
- деякі антибіотики (наприклад ампіцилін і інші пеніциліни, тетрацикліни), оскільки вони знижують печінково-кишкову рециркуляцію естрогенів.

Активні речовини, які можуть підвищувати концентрацію етинілестрадіолу в сироватці крові:

- аторвастатин;
- препарати, які також піддаються сульфатуванню в спінці шлунково-кишкового тракту, наприклад аскорбінова кислота (вітамін С) і парацетамол;
- речовини, які інгібують ізоферменти цитохрому P450 3A4, наприклад індинавір, флуконазол, тролеандоміцин.

Тролеандоміцин при сумісному застосуванні з пероральними контрацептивами може збільшувати ризик внутрішньопечінкового холестазу.

Взаємодії, пов'язані із всмоктуванням препарату. При діареї підсилюється моторика кишечника і знижується всмоктування гормонів. Будь-який препарат, що своєю дією скорочує час присутності гормонального препарату в товстому кишечнику, знижує рівень гормону в крові.

Вплив на метаболізм інших препаратів.

Етинілестрадіол може впливати на метаболізм інших препаратів, блокуючи ферменти печінки або прискорюючи кон'югацію (у першу чергу, глюкуронізацію). Через це рівень інших препаратів у крові може зростати (наприклад циклоспорину, теофіліну, кортикостероїдів) або знижуватися (наприклад ламотриджину, левотироксину, вальпроату).

При одночасному застосуванні ритонавіру і перорального протизаплідного засобу треба призначати препарат з більшою дозою етинілестрадіолу або використовувати негормональні методи контрацепції.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Комбіновані пероральні протизаплідні препарати блокують дію гонадотропінів.

Первинна дія цих препаратів спрямована на гальмування овуляції. Препарат призводить до зміни цервікального слизу, що утруднює проходження сперматозоїдів у порожнину матки та впливає на ендометрій, тим самим зменшуючи можливість імплантації. Усе це сприяє запобіганню вагітності. Пероральні протизаплідні засоби, крім запобігання вагітності, мають низку позитивних властивостей.

Вплив на менструальний цикл. Менструальний цикл стає регулярним. Знижується об'єм крововтрати під час менструації і знижується втрата заліза. Знижується частота дисменореї.

Вплив, пов'язаний з гальмуванням овуляції. Знижується частота появи функціональних оваріальних кіст. Знижується частота позаматкової вагітності.

Інші впливи. Знижується частота появи фіброаденом та фіброкіст у молочних залозах. Знижується частота виникнення запальних процесів в органах малого таза. Знижується частота утворення раку ендометрія. Поліпшується стан шкіри при вугрових висипаннях.

## *Фармакокінетика.*

### Гестоден.

**Всмоктування.** Перорально прийнятий гестоден всмоктується швидко і практично повністю. Після одноразового введення максимальна концентрація відзначається через годину після введення і становить 2-4 нг у 1 мл плазми крові. Біологічна доступність гестодену приблизно 99 %.

**Розподіл.** Гестоден зв'язується з альбумінами і глобуліном, який зв'язує статеві гормони. 1-2 % знаходиться у формі вільного стероїду, 50-75 % специфічно зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони. Підвищення рівня глобуліну, спричинене етинілестрадіолом, впливає на рівень гестодену; підвищення фракції глобуліну призводить до зниження фракції, зв'язаної з альбумінами. Середній об'єм розподілу гестодену становить 0,7-1,4 л/кг.

**Метаболізм.** Гестоден розщеплюється шляхом відомого метаболізму стероїдів. Середні значення плазмового кліренсу – 0,8-1,0 мл/хв/кг.

**Виділення.** Рівень гестодену в сироватці крові знижується в два етапи. У кінцевій фазі час напіввиведення становить 12-20 год. Гестоден виділяється тільки у формі метаболітів, 60 % – із сечею, 40 % – з калом. Час напіввиведення метаболітів – приблизно 1 доба.

**Стадія насичення.** Фармакокінетика гестодену залежить від рівня глобуліну, який зв'язує статеві гормони. Концентрація у крові глобуліну, що зв'язує статеві гормони під дією етинілестрадіолу, зростає в три рази. При щоденному прийомі препарату рівень гестодену в плазмі крові збільшується в три-чотири рази і в другій половині циклу досягає стану насичення.

### Етинілестрадіол.

**Всмоктування.** Перорально прийнятий етинілестрадіол всмоктується швидко і практично повністю. Середня максимальна концентрація в сироватці крові становить 30-80 пг/мл через 1-2 год після прийому препарату. Біологічна доступність етинілестрадіолу через пресистемну кон'югацію і первинний метаболізм в печінці становить приблизно 60 %.

**Розподіл.** Етинілестрадіол повністю, але неспецифічно зв'язується з альбумінами (майже 98,5 %) та індукує підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони у сироватці крові. Середній обсяг розподілу етинілестрадіолу становить 5-18 л/кг.

**Метаболізм.** Етинілестрадіол в основному проходить ароматичну гідроксиляцію, через що у великій кількості утворюються гідроксильовані та метильовані метаболіти, що присутні у формі вільних метаболітів або у формі кон'югатів (глюкуронідів та сульфатів).

Кліренс етинілестрадіолу з плазми крові становить приблизно 5-13 мл/хв/кг.

**Виділення.** Концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові зменшується в два етапи. Час напіввиведення в другій фазі становить близько 16-24 год. Етинілестрадіол виділяється тільки у формі метаболітів з сечею і жовчю у співвідношенні 2:3. Час напіввиведення метаболітів становить приблизно 1 добу.

**Стадія насичення.** Стабільна концентрація встановлюється на 3-4 добу, коли рівень етинілестрадіолу у сироватці на 20 % вище, ніж після застосування одноразової дози.

## **Фармацевтичні характеристики.**

### **Основні фізико-хімічні властивості:**

світло-жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, обидва боки без напису. Діаметр близько 5,6 мм, номінальна маса 90,0 мг.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла та вологи.

Препарат зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** 21 таблетка, вкрита оболонкою, в блістері; по 1 або по 3 блістери разом з картонним футляром для зберігання блістера в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер»/Gedeon Richter Plc.

**Місцезнаходження.** Н-1103, Будапешт, вул. Дебрї, 19-21, Угорщина/  
Н-1103, Budapest, Gyomroi ut. 19-21, Hungary.