

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lindynette 20 coated tablets
Линдинет 20 обвити таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 16317/12.07.07

712/13.03.07

M. M. M.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 75 микрограма gestodene и 20 микрограма ethinylestradiol.
За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки.

Бледо жълти, кръгли, двойноизпъкнали обвити таблетки, без надписи и от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Орална контрацепция

4.2. Дозировка и начин на приложение

Как да се приема Линдинет 20?

Таблетките трябва да се приемат в реда, посочен на опаковката, всеки ден приблизително по едно и също време. Приема се по една таблетка на ден в продължение на 21 дни. Приемът на всяка следваща опаковка трябва да започне след 7 дневен интервал, през който таблетки не се приемат, като през този период настъпва отпадно кървене. Това отпадно кървене обичайно започва на 2-ия или 3-ия ден след приемане на последната таблетка и може да не е завършило преди започването на следващата опаковка.

Как да се започне приемът на Линдинет 20?

Ако не е прилагана хормонална контрацепция в предишния месец

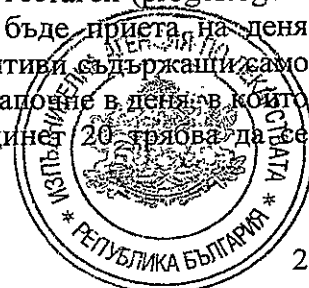
Приемът на таблетките трябва да започне на първия ден от нормалния цикъл на жената (т.е. на първия ден от менструалното кървене). Възможно е приемът на таблетките да започне на 2-5 ден, но в тези случаи е препоръчително използването също на бариерен контрацептивен метод през първите 7 дни от първия цикъл, в които се приемат таблетките.

Когато се преминава от друг вид комбиниран контрацептив

Приемът на Линдинет 20 трябва да започне на следващия ден след приема на последната активна таблетка от предишната опаковка контрацептиви – но не по-късно от деня последващ обичайния период без приложение на таблетки или плацебо периода, настъпващ при прилагането на предишните контрацептивни таблетки.

Когато се заменя контрацептивно средство, съдържащо само гестаген (контрацептиви, съдържащи само гестаген, инжекционен, импланти)

Пациентката може да премине от прием на таблетки съдържащи само гестаген (progestogen-only pills - POPs) на всеки един ден. Първата таблетка трябва да бъде приета на деня последващ приема на която и да е таблетка от опаковката на контрацептиви съдържащи само гестаген. Когато се преминава от импланти, Линдинет 20 трябва да се започне в деня в който имплантът е отстранен. Когато се преминава от инжекционен, Линдинет 20 трябва да се



приложи в деня, когато трябва да се постави следващата инжекция. Във всички тези случаи, пациентката трябва да бъде посъветвана да използва също бариерен метод на контрацепция за първите 7 дни от приложението на таблетките.

След аборт в първия триместър

Жената може да започне приема на таблетките веднага. Ако го направи, не е необходимо прилагането на допълнителни контрацептивни мерки.

След раждане или аборт във втория триместър

За употребата при кърмещи жени – виж раздел 4.6.

Жената трябва да бъде посъветвана да започне приема на таблетките на 21-28 ден след раждането при жени, които не кърмят или след аборт във второто тримесечие. Ако приемът започне по-късно, пациентката трябва да бъде посъветвана да използва също бариерен контрацептивен метод през първите 7 дни от приложението на таблетките. Ако междуременно е имало полов контакт, преди началото на приема на таблетките трябва да се изключи наличието на бременност или трябва да се изчака настъпването на първата менструация.

Пропуснати таблетки

Ако е пропуснат прием на таблетка за по-малко от 12 часа, контрацептивният ефект не намалява. Жената трябва да приеме таблетката възможно най-скоро след като се е сетила за това и да продължи да приема оставащите таблетки в обичайното време.

Ако закъснението превишава 12 часа, контрацептивният ефект може да намалее.

Решението за това как да се постъпи може да бъде ръководено от следните две основни правила:

1. Приемът на таблетките никога не трябва да бъде забавян повече от 7 дни.
2. Седем-дневен непрекъснат прием на таблетки е необходим за поддържане на адекватно подтискане на хипоталамо – хипофизо – яйчниковата ос.

Следователно, в ежедневната практика могат да бъдат давани следните съвети:

Първа седмица:

Жената трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро след като се сети за това, дори ако това означава, че трябва да приеме 2 таблетки по едно и също време. По нататък приемът на таблетките продължава в обичайното време. Тя трябва да използва едновременно и бариерен контрацептивен метод, напр. кондоми, за следващите 7 дни. При наличие на полови контакти през предшестващите 7 дни, трябва да се изключи възможна бременност. Рискът от бременност е по-голям, колкото повече са пропуснатите таблетки и особено, ако това се случи около обичайния период от месеца, когато не се приемат таблетки.

Втора седмица:

Жената трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро след като се сети за това, дори ако това означава, че трябва да приеме 2 таблетки по едно и също време. По нататък приемът на таблетките продължава в обичайното време. При условие, че таблетките са приемани коректно по време на 7 дневния период до първата пропусната таблетка, не е необходимо да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки. Обаче, ако това не е така или ако е пропусната повече от 1 таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва друг противозачатъчен метод за 7 дни.



Трета седмица:

Съществува риск от контрацептивна недостатъчност дължаща се на периода, през който не се приемат таблетки. Понижаването на контрацептивната протекция може да бъде предотвратено чрез регулиране приема на таблетки. Следователно, следвайки една от следните две алтернативи, прилагането на допълнителни контрацептивни мерки не е необходимо, при условие че всички таблетки са приемани коректно по време на 7 дневния период до първата пропусната таблетка. Обаче, ако това не е така, жената трябва да бъде посъветвана да следва първата от двете посочени по-долу възможности и едновременно с това да използва друг контрацептивен метод през следващите 7 дни.

1. Жената трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро след като се сети за това, дори ако това означава че тя трябва да приеме 2 таблетки по едно и също време. По нататък приемът на таблетките продължава в обичайното време. Тя трябва да започне следващата опаковка веднага след като приеме последната таблетка от настоящата опаковка, това означава, че няма да има пауза между двете опаковки. При жената вероятно няма да настъпи менструация преди края на втората опаковка, но пациентката може да получи спотинг или пробивно кървене по време на дните, в които приема таблетките.
2. Жената може също да бъде посъветвана да преустанови приема на таблетките от настоящата опаковка. В този случай, тя трябва да спазва интервала, в който не се приемат таблетки за период от не повече от 7 дни, включително дните, в които е пропуснала да приеме таблетки и след това да продължи с приема на таблетките от следващата опаковка.

Ако жената е пропуснала таблетки и след това не е настъпило менструално кървене по време на първия нормален интервал, в който не се приемат таблетки, трябва да се изключи наличието на бременност.

Какво да се прави в случай на повръщане/диария

Ако се появи повръщане до 3-4 часа след приема на таблетката, абсорбцията може да не е завършила напълно. В този случай, трябва да бъдат следвани съветите отнасящи се до пропуснати таблетки, които са описани по-горе. Диарията може да намали ефикасността посредством възпрепятстване на пълната абсорбция. Ако жената не желае да променя обичайния прием на таблетките, тя трябва да приеме необходимите допълнителни таблетка или таблетки от друга блистерна опаковка.

Как да изместите или отложите настъпването на менструация:

Само в изключителни случаи, менструалното кървене може да се отложи както е описано по-долу.

За да отложи менструацията, жената трябва да продължи с друга опаковка Линдинет 20, без да спазва интервала, в който не се приемат таблетки. Менструацията може да се отлага толкова дълго колкото е желано, но не по-дълго от края на втората опаковка. През периода на отлагане жената може да получи пробивно кървене или спотинг. Редовният прием на Линдинет 20 трябва да се възстанови след обичайния 7 –дневен интервал, през който не се приемат таблетки.

За да измести настъпването на менструация за друг по-предпочитан ден от седмицата, в сравнение с обичайния ден на настоящия прием на таблетки, жената може да бъде посъветвана да скъси предстоящия интервал, в който не се приемат таблетки, с толкова дни с колкото тя желае. Колкото по-къса е паузата, толкова по-голям е рискът да не настъпи менструация и може да доведе до настъпване на пробивно кървене или спотинг при



приложението на следващата опаковка (което може също да настъпи при отлагане на менструацията).

4.3. Противопоказания

Комбинираните орални контрацептиви (КОК) не трябва да се прилагат при наличието на посочените по-долу състояния. Ако някое от тези състояния настъпи за първи път при употребата на КОК, приемът им трябва да бъде преустановен незабавно:

- Венозен тромбоемболизъм или анамнестични данни за венозен тромбоемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм) с или без наличие на рискови фактори (виж раздел 4.4)
- Артериален тромбоемболизъм или анамнестични данни за артериален тромбоемболизъм, по-специално миокарден инфаркт, мозъчносъдови нарушения (виж раздел 4.4)
- Значителни или многократни рискови фактори за венозна или артериална тромбоза (виж раздел 4.4)
- Предшестващи продромални симптоми на тромбоза (напр. преходна мозъчна исхемия, ангина пекторис)
- Сърдечносъдови нарушения, напр. сърдечни заболявания, клапни нарушения, аритмии
- Тежка хипертония
- Диабет, усложнен с микро или макро ангиопатия
- Зрителни смущения със съдов произход
- Известни или подозирани злокачествени тумори на млечната жлеза
- Известни или подозирани злокачествени тумори на ендометриума, или други естроген-зависими неопластични заболявания
- Сериозни или скорошни чернодробни нарушения – до възстановяване на чернодробните функционални показатели до нормалните стойности
- Наличие или анамнеза за доброкачествени или злокачествени чернодробни заболявания
- Вагинални кръвотечения с неизяснен произход
- Мигрена с огнищни неврологични симптоми
- Бременност или подозирана бременност (виж раздел 4.6)
- Свръхчувствителност към активните съставки или към някои от помощните вещества

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Оценка и преглед предшестващи започването на комбинирани орални контрацептиви
Преди започване или подновяване на приема на комбинирани орални контрацептиви трябва да се снесе пълна лична и фамилна медицинска анамнеза и да се изключи наличието на бременност. Трябва да бъде измерено кръвното налягане и при клинични данни да се проведе медицински преглед, съобразен с противопоказанията (виж раздел 4.3) и предупрежденията (виж „Предупреждения“ в този раздел). Жената трябва да бъде уведомена да прочете внимателно листовката за пациента и да се придържа към указанията, които са дадени. Честотата и видът на последващите периодични прегледи трябва да се базират на установените в практиката указания и трябва да бъдат съобразени спрямо конкретната жена.

Предупреждения

Основни

Жената трябва да бъде предупредена, че КОК не предпазват от HIV (СПИН) и от други полово предавани инфекции (ППИ).

Тютюнопушенето повишава риска от сериозни сърдечно-съдови странични ефекти вследствие употребата на комбинирана орална контрацепция. Този риск нараства с



увеличаване на възрастта и продължителността на тютюнопушене и е особено изразен при жени на възраст над 35 години. Всички жени, които употребяват КОК, трябва да бъдат посъветвани да не пушат. При жени пушачки над 35 годишна възраст трябва да се прилагат други методи на контрацепция.

Ако някои от изброените по-долу рискови фактори е налице при дадена пациентка, предимствата на комбинираната орална контрацепция трябва да бъдат съпоставени срещу възможните рискове във всеки един индивидуален случай и това трябва да бъде обсъдено с пациентката преди започването на комбинирана орална контрацепция. В случай на влошаване, усилване или при първа проява на някои от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се обърне към своя лекар. Тогава лекарят трябва да реши дали да бъде преустановена употребата на КОК.

1. Циркулаторни нарушения

Прилагането на която и да е комбинирана орална контрацепция носи повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), в сравнение с неприлагането. Най-силно изразено повишение на риска от поява на ВТЕ се наблюдава през първата година след прилагането на комбинирана орална контрацепция. Този повишен риск е по-малък от риска за развитие на ВТЕ, свързан с налична бременност, който се оценява на 60 случая на 100 000 бременности. Смъртността при ВТЕ е 1-2 % от случаите.

В редица епидемиологични проучвания е установено, че жените, които използват комбинирани орални контрацептиви с етинилестрадиол, най-вече в дози от 30 µg и прогестин като гестаген, са изложени на по-висок риск от ВТЕ сравнено с тези, които използват комбинирани орални контрацептиви съдържащи по-малко от 50 µg етинилестрадиол и прогестина левоноргестрел.

При комбинираните орални контрацептиви съдържащи 30 µg етинилестрадиол в комбинация с дезогестрел или гестоден в сравнение с тези съдържащи по-малко от 50 µg етинилестрадиол и левоноргестрел, *пълният относителен риск* на поява на ВТЕ се оценява в диапазона между 1.5 и 2.0. Честотата на поява на ВТЕ при използващи комбинирани орални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и по-малко от 50 µg етинилестрадиол, е приблизително 20 случая на 100 000 жени/ години употреба. За Линдинет 20, честотата е приблизително 30-40 случая на 100 000 жени/ години употреба, т.е. допълнително 10-20 случая на 100 000 жени/ години употреба. Отражението на относителния риск върху броя на допълнителните случаи би трябвало да е най-значимо при жените през първата година след започване на комбинирана хормонална контрацепция, когато рискът за поява на ВТЕ при употребата им е най-висок.

Рядко се съобщава за тромбоза на други кръвоносни съдове като напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии при употребяващи орални контрацептиви. Няма единодушно мнение, дали появата на тези усложнения е свързана с употребата на комбинирани орални контрацептиви (КОК).

Рискът от развитие на венозен тромбоемболизъм се повишава с:

- напредване на възрастта
- наличие на фамилна обремененост (напр. венозен тромбоемболизъм при близки родственици в сравнително млада възраст). В случай на подозирана наследствена предразположеност жената трябва да бъде насочена към специалист преди да реши да използва орална контрацепция.
- затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m²).



- продължително обездвижване, значителни хирургични интервенции, хирургични интервенции на долните крайници или тежка травма. В такива случаи се препоръчва лечението с орални контрацептиви да бъде преустановено (в случай на хирургични интервенции най-малко 4 седмици преди операцията) и не трябва да се възобновява преди края на втората седмица след пълното възстановяване на физическото състояние.
- няма единодушно мнение относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит за развитието на венозен тромбоемболизъм.

Като цяло, употребата на КОК е свързана с повишен риск за развитие на остър миокарден инфаркт (ОМИ) или инсулт, като рискът е силно повлиян от наличието на други рискови фактори (напр. тютюнопушене, високо кръвно налягане и възраст) (виж също изброените по-долу). Тези състояния се срещат рядко.

Рискът от развитие на артериален тромбоемболизъм се повишава с:

- напредване на възрастта;
- тютюнопушене (при интензивно тютюнопушене и напреднала възраст рискът нараства, особено при жени над 35-годишна възраст);
- дислиппротеинемия;
- затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m²);
- хипертония;
- клапна болест на сърцето;
- предсърдно трептене;
- наличие на фамилна обремененост (напр. артериална тромбоза при близки родственици в сравнително млада възраст). В случай на подозирана наследствена предразположеност, жената трябва да бъде насочена към специалист преди да реши да използва орална контрацепция.

Симптомите на артериална или венозна тромбоза могат да включват:

- едностранна болка в крака и/или отичане;
- внезапна силна болка в гърдите, разпространяваща се или не към лявата ръка;
- внезапно задушаване;
- внезапен пристъп на кашлица;
- необичайно, силно, продължително главоболие;
- внезапна частична или пълна загуба на зрение;
- диплопия;
- загуба на говор или афазия;
- световъртеж;
- загуба на съзнание с или без огнищни припадъци;
- слабост или силно изразена внезапно настъпваща скованост, засягаща едната страна или дадена част от тялото;
- двигателни нарушения;
- „остър“ корем.

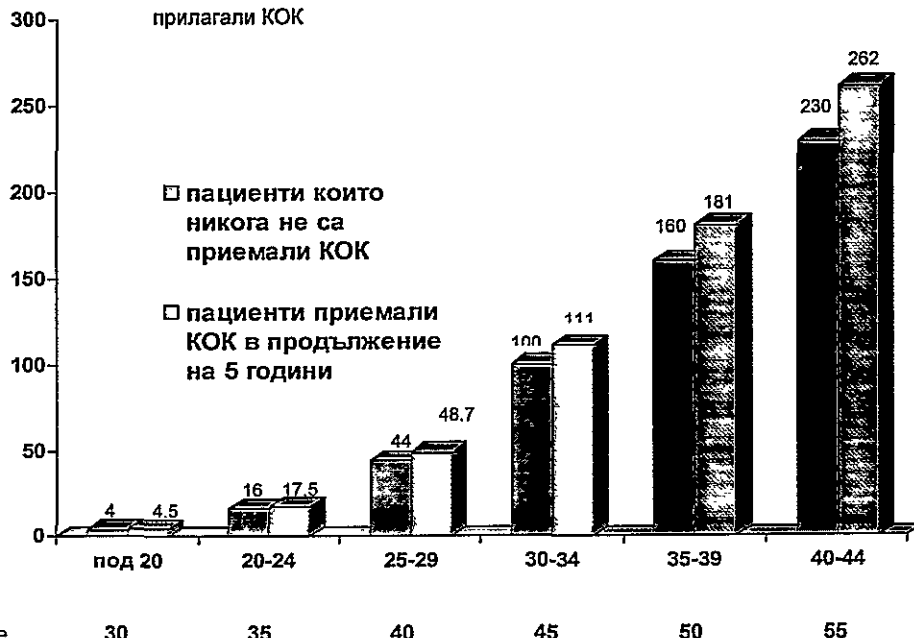
Повишеният риск за развитие на венозен тромбоемболизъм по време на родилния период трябва да се вземе под внимание.

Други заболявания и състояния, свързани с циркулаторни смущения включват захарен диабет, системен лупус еритематозес, хемолитично-уремичен синдром, хронично възпалително заболяване на червата (болест на Крон или улцерозен колит) и хронично хемолитично заболяване.



Брой пациенти с
рак на гърдата

Приблизителен брой на злокачествени заболявания на гърдата на 10,000 жени диагностицирани през 5 годишен период на прием на КОК и през 10-годишен период след прекратяване приема на КОК, сравнен с броя на злокачествени заболявания на гърдата, диагностицирани на 10,000 жени, които никога не са прилагали КОК



Приемали таблетките на тази възраст:

Злокачественото заболяване е било диагностицирано на тази възраст:

Това проучване не предоставя доказателства за причинно-следствена връзка. Наблюдаваните случаи на повишен риск може да се дължат на по-ранното диагностициране на рака на гърдата при жени използващи КОК, на биологичните ефекти на КОК или комбинация от двете.

Рак на черния дроб

Съобщава се за доброкачествени и злокачествени заболявания на черния дроб при използващи КОК. В изолирани случаи тези злокачествени заболявания са довели до застрашаващи живота интра-абдоминални кръвоизливи. Злокачествените заболявания на черния дроб трябва да се вземат под внимание като диференциална диагноза при поява на остра болка в горната коремна област, при увеличен черен дроб (хепатомегалия) или при наличие на признаци за интра-абдоминален кръвоизлив при жени, приемащи КОК.

3. Други състояния

Жени с хипертриглицеридемия или с фамилна обремененост за това състояние, могат да бъдат с повишен риск за развитие на панкреатит, когато приемат КОК.

В случай на остра или хронична чернодробна недостатъчност употребата на Линдинет 20 трябва да се преустанови до нормализиране стойностите на чернодробните показатели. Половите хормони могат да бъдат недостатъчно добре метаболизирани при пациенти с увредена чернодробна функция.

Жени с хиперлипидемия трябва да бъдат стриктно наблюдавани, ако изберат да използват КОК



Въпреки че, има съобщения за слабо повишаване на стойностите на артериалното налягане при голям брой жени приемащи КОК, клинично значимо повишаване на налягането се среща рядко. Ако клинично персистираща хипертония се прояви по време на употребата на комбинирана орална контрацепция, приемът трябва да се преустанови и да започне лечение на хипертонията. Употребата на КОК може да бъде възстановена, ако е уместно, при нормотензивни стойности достигнати в резултат на проведената антихипертензивна терапия.

Има съобщения за поява или влошаване на по-долу изброените състояния, както при бременност така и при употребата на КОК, но доказателствата за съществуваща причинно-следствена връзка са неубедителни: жълтеница и/или пруритус, дължащи се на холестаза; образуване на камъни в жлъчния мехур; порфирия; системен лупус еритематодес; хемолитично уремичен синдром; хореа на Сиденам; вроден херпес; загуба на слух, дължаща се на отосклероза.

КОК могат да повлияят периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс. Поради това, страдащите от диабет трябва да бъдат стриктно наблюдавани при употребата на комбинирана орална контрацепция.

Линдинет 20 съдържа лактоза и захароза. Пациенти, с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Лапп, глюкозо-галактозна малабсорбция или с рядък наследствен проблем на фруктозна непоносимост, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Заболявания като болест на Крон и улцерозен колит се свързват с употребата на комбинирани орални контрацептиви.

В някои случаи може да се появят кафеникави пигментации по кожата на лицето, особено при жени с анамнестични данни за хлоазма по време на бременността. Жени със склонност да развият това състояние трябва да избягват излагане на слънчева светлина или на ултравиолетова радиация, докато приемат КОК.

Съобщават се случаи за ретинална тромбоза по време на употреба на КОК. Приемът на КОК трябва да се прекрати незабавно при необяснима частична или пълна загуба на зрението, поява на проптоза или диплопия, едем на папилата или съдови увреждания на ретината.

Жени, които са изпадали в тежка депресия при употребата на КОК, трябва да преустановят приема и да бъдат посъветвани да използват алтернативен контрацептивен метод, докато бъде установено дали тези симптоми се дължат на употребата на комбинирана орална контрацепция. Жени, които в миналото са страдали от епизоди на депресия, трябва да бъдат стриктно наблюдавани и трябва да преустановят употребата на комбинирана орална контрацепция, ако симптомите на депресия се появят отново.

Растителни продукти, съдържащи St John's wort (*Hypericum perforatum*) не трябва да се приемат, докато се прилага Линдинет 20, поради съществуващ риск от понижаване на плазмената концентрация и намаляване на клиничните ефекти на Линдинет 20 (виж раздел 4.5).

Понижена ефикасност

Ефикасността на оралните контрацептиви може да бъде понижена в случай на пропуснати таблетки или повръщане (виж раздел 4.2) или при едновременно приложение на други лекарствени средства (виж раздел 4.5).



Понижен контрол на цикъла

При всички комбинирани орални контрацептиви, особено през първия месец от приложението им, могат да настъпят нередовни кръвотечения (спотинг или пробивно кървене). Следователно, оценката на всяко нередовно кървене трябва да бъде направена след известен период на адаптиране, който е приблизително три цикъла.

Ако нередовните кръвотечения продължат, употребата на КОК с високо съдържание на хормони трябва да се вземе под внимание. Ако нередовните кръвотечения настъпят след първоначалните няколко редовни цикъла, трябва да бъдат взети под внимание някои нехормонални причини и да се проведат адекватни диагностични действия, за да бъдат изключени малигнени заболявания или бременност.

Понякога, през периода, в който не се приемат таблетки може изобщо да не настъпи отпадно кървене. Ако таблетките се приемат съобразно инструкциите описани в раздел 4.2, малко вероятно е жената да е бременна. Ако обаче таблетките не са приемани съобразно инструкциите, преди първото липсващо отпадно кървене, или ако две отпадни кръвотечения бъдат просрочени, преди подновяване приема на комбинирана орална контрацепция трябва да се изключи евентуална бременност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

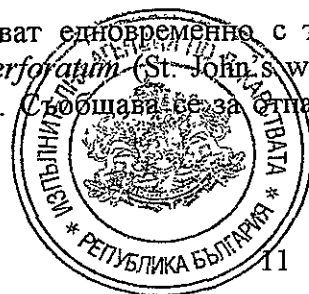
Лекарствените взаимодействия, които водят до повишаване на клирънса на половите хормони, могат да доведат до настъпване на отпадно кървене и контрацептивна недостатъчност. Това се наблюдава при прием на хидантоини, барбитурати, примидон, карбамазепин и рифампицин; предполага се също и при окскарбазепин, топирамат, гризеофулвин, фелбамат и ритонавир. Механизмът на това действие вероятно се основава на действието на чернодробен ензим, който предизвиква свойствата на тези лекарствени средства. Максималното ензимно действие обикновено не се наблюдава до 2-3 седмици от началото на терапията, но може да продължи за най-малко 4 седмици след прекратяване на лечението.

Има също съобщения за понижаване на контрацептивния ефект при прием на антибиотици като ампицилин и тетрациклини. Механизмът на действие не е изяснен.

Жените, на които се прилага краткотрайно лечение с някои от по-горе изброените групи лекарства или с отделни лекарствени продукти, трябва временно да използват бариерен контрацептивен метод едновременно с приема на контрацептивни таблетки; това означава през периода на съвместния прием на този лекарствен продукт и контрацептивните таблетки, както и 7 дни след спиране приема на лекарствения продукт. Жените, на които се прилага рифампицин, трябва да използват бариерен контрацептивен метод едновременно с приема на контрацептивни таблетки за периода на лечението с рифампицин, както и 28 дни след спиране приема на рифампицин. Ако съвместният прием на другия лекарствен продукт продължи и след изчерпване на броя контрацептивни таблетки от опаковката, пациентката трябва да започне приема на следващата опаковка без да спазва периода, в който не се прилагат таблетки.

При дългосрочна употреба на лекарствени средства, които индуцират чернодробните ензими, трябва да се препоръча използване и на други контрацептивни мерки.

Пациентки, на които се прилага Линдинет 20, не трябва да използват едновременно с това продукти/ алтернативни лекарствени средства съдържащи *Hypericum perforatum* (St. John's wort), тъй като това може да доведе до загуба на контрацептивния им ефект. Съобщава се за отпадно кървене и нежелана бременност.



Hypericum perforatum (St. John's wort) повишава, чрез ензимна индукция, количеството ензими, метаболизиращи лекарствените продукти. Ефектът от ензимната индукция може да продължи най-малко 1-2 седмици след края на лечението с *Hypericum*.

Ефектът от комбинираната орална контрацепция върху други лекарства: оралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на други лекарства. Съответно плазмените и тъканните концентрации може да се повлияят (напр: циклоспорин, ламотригин).

Лабораторни тестове

Употребата на контрацептивни хормони може да повлияе върху резултатите на някои лабораторни тестове, в това число биохимичните параметри характеризиращи функцията на черния дроб, щитовидната жлеза, надбъбречната жлеза и бъбреците; или върху плазмените нива на (транспортните)-протеини, напр. кортикостероид-свързания глобулин и липид/липопротеиновите фракции; параметрите на кардиохидратния метаболизъм и параметрите на коагулация и фибринолиза. Стойностите на промените обикновено остават в рамките на нормалните тестови граници.

4.6. Бременност и кърмене

Линдинет 20 не е показан при бременност. При настъпване на бременност по време на приема на Линдинет 20, употребата му трябва да бъде прекратена незабавно.

Данните за въздействието на гестоден при бременност са твърде ограничени, за да позволят да се направи заключение за негативни ефекти на гестоден при бременност, за здравето на плода или новороденото. За сега няма налични епидемиологични данни в тази връзка.

Проучвания върху животни не показват директни или косвени вредни ефекти при бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. раздел 5.3).

Повечето епидемиологични проучвания не показват нито повишен риск от вродени дефекти при деца, родени от жени, които са използвали КОК преди бременността, нито тератогенен ефект, когато КОК са приемани през ранната бременност по невнимание. Въпреки това, основавайки се на хормоналното действие на активните съставки, не могат напълно да се изключат странични ефекти на активните съставки върху ембрионалното и феталното развитие.

Контрацептивните стероиди могат да повлияят кърменето, тъй като те могат да намалят количеството и да променят качеството на майчиното мляко. Следователно, употребата на контрацептивни стероиди в повечето случаи не трябва да се препоръчва на кърмещата майка преди да спре да кърми детето си напълно. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техните метаболити могат да бъдат екскретирани с кърмата, но няма показания това да има вреден ефект върху здравето на бебето. Линдинет 20 не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Линдинет 20 няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (>1/10) са нередовно кръвотечение, гадене, повишаване на теллото, напрежение в гърдите и главоболие. Те настъпват обикновено в началото на терапията и са преходни.



Органи и системи	Често >1/100, <1/10	Нечесто и рядко <1/100
Общо (тялото)	Повишаване на телото Задръжка на течности	
Неоплазмени процеси		Рак на гърдата Аденом на черния дроб Хепатоцелуларен карцином Рак на шийката на матката
Имунна система		Системен лупус еритематодес
Метаболизъм и хранене		Хиперлипидемия
Психиатрични промени	Промяна в либидото Депресия Раздразнителност	
Нервна система	Главоболие Нервност	Хореа
Очи	Раздразненост на очите при носене на контактни лещи Зрителни смущения	
Ухо и лабиринт		Отосклероза
Съдови промени	Мигрена	Хипертония Венозен тромбоемболизъм Артериални тромбоемболични смущения
Стомашно-чревни промени	Гадене	Повръщане Холелитиаза Панкреатит
Кожа и подкожни тъкани	Акне	Хлоазма
Полова система и гърди	Нередовно кръвотечение Аменорея Хипоменорея Напрежение в гърдите	Промени във вагиналния секрет



По-долу изброените сериозни нежелани лекарствени реакции са съобщени при жени използващи КОК, виж раздел 4.3 и 4.4.

- Венозен тромбоемболизъм, напр. тромбоза на дълбоките вени на крака или таза и белодробен емболизъм.
- Артериални тромбоемболични нарушения
- Рак на шийката на матката
- Злокачествени заболявания на черния дроб
- Кожни и подкожни нарушения: хлоазма.

Честотата на диагностицирания рак на гърдата е много слабо повишена при жени, употребяващи комбинирана орална контрацепция. Тъй като ракът на гърдата се среща рядко при жени на възраст под 40 години, цялостният брой заболели е сравнително малък в сравнение с пълния размер на риска от развитие на рак на гърдата. Връзката с употребата на комбинирана орална контрацепция не е известна. За допълнителна информация, вж. раздел 4.3 и 4.4.

4.9. Предозиране

Няма съобщения за сериозни странични ефекти при предозиране. Симптомите, които може да настъпят при предозиране са: гадене, повръщане и вагинално кръвотечение. Не съществува антидот и последвалото лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хормонални контрацептиви за системна употреба
АТС код: G03 AA10

Контрацептивният ефект на таблетките се основава на взаимодействието на различни фактори, най-важните от които са инхибицията на овулацията и промяна в цервикалния секрет. Освен предпазване от забременяване, контрацептивните таблетки имат някои положителни свойства, които като се вземат под внимание спрямо негативните аспекти, е полезно да се знаят при взимане на решение за превенция на бременност. Менструалният цикъл става по-редовен, често менструацията е по-малко болезнена и кръвотечението не е толкова силно. Последното може да допринесе за намаляване появата на железен дефицит. В допълнение, наблюдавано е, че високо-дозирани контрацептивни таблетки (50 µg етинилестрадиол) намаляват риска от фиброкистични тумори на гърдите, яйчникови кисти, аднексити, ектопична бременност, както и рак на ендометриума и яйчниците. Не е потвърдено, че този ефект касае и ниско-дозовите контрацептиви.

5.2. Фармакокинетични свойства

Гестоден

Абсорбция

Орално приетият гестоден се абсорбира бързо и напълно. След приема на еднократна доза, максималната серумна концентрация от 4 ng/ml се достига приблизително до 1 час. Бионаличността е почти 99%.

Разпределение

Lindynette 20 coated tablets



Гестоденът се свързва със серумните албумини и секс-хормон-свързващия глобулин (СХСГ). Само 1-2% от цялото количество гестоден в серума се открива като свободен стероид, докато 50-70% са специфично свързани със СХСГ. Индуцираното от етинилестрадиола увеличаване на СХСГ повлиява разпределението на серумните протеини, което води до повишаване на СХСГ-фракцията и намаление на албумин-свързаната фракция. Доказаното количество на разпределение на гестодена е 0.7 l/kg.

Метаболизъм

Гестоденът се метаболизира напълно по известния за стероидите начин.

Серумният метаболитен клирънс е 0.8 ml/min/kg. Няма взаимодействие при прилагане на гестоден заедно с етинилестрадиол.

Елиминиране

Серумните нива на гестодена се намалят през две фази. Последната фаза се характеризира с време на полуживот от 12-15 часа. Гестоден не се екскретира. Метаболитите на гестоден се екскретират в урината и жлъчката, в съотношение 6:4. Времето на полуживот за метаболитната екскреция е около 1 час.

Устойчиво състояние (Stade-state)

Фармакокинетиката на гестоден се влияе от нивата на СХСГ в серума, които нарастват приблизително три пъти при едновременно приложение на етинилестрадиол. След дневния прием, серумните нива на гестоден се покачват до около 4 пъти стойността на единичната доза и достигат устойчиво състояние през втората половина на лечебния цикъл.

Етинилестрадиол

Абсорбция

Орално приетият етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. Максималната серумна концентрация от около 80 pg/ml се достига за 1-2 часа. Пълната бионаличност, като резултат от предсистемна конюгация и first-pass метаболизъм, е около 60%.

Разпределение

Етинилестрадиол е главно, но неспецифично свързан с албумин (приблизително 98.5%) и води до покачване на серумната концентрация на СХСГ. Доказан е обем на разпределение от около 5 l/kg.

Метаболизъм

Етинилестрадиол претърпява системно свързване, както в тънкочревната лигавица, така и в черния дроб. Етинилестрадиол първоначално се метаболизира чрез ароматозна хидроксилация, като се образуват различни хидроксилирани и метилирани метаболити, които съществуват като свободни метаболити и като конюгати с глюкурониди и сулфати. Стойността на метаболитния клирънс е около 5- ml/min/kg.

Елиминиране

Серумните нива на етинилестрадиол падат през две фази, като последната фаза е с време на полуживот от около 24 часа. Етинилестрадиол не се екскретира, но неговите метаболити се екскретират в урината и жлъчката, в съотношение 4:6. Времето на полуживот при екскреция на метаболитите е приблизително 1 ден.

Устойчиво състояние (Stade-state)



Условията на устойчиво състояние се постигат след 3-4 дни, по време на което серумните нива на етинилестрадиол са 30-40% по-високи, отколкото след еднократна доза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

За да бъде оценен рискът при хора, са проведени проучвания на токсичността върху животни с двете съставки, етинилестрадиол и гестоден, като са използвани както поотделно, така и в комбинация. При системни проучвания за поносимост не са наблюдавани странични ефекти, които да означават неочакван риск при човека при прилагане на повтарящи се дози.

Продължителни проучвания на токсичността с повтарящи се дози, с цел изследване на туморогенния потенциал, не са показали никакъв особен риск при хора. Въпреки това трябва да се посочи, че половите хормони могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори.

Проучванията за ембриотоксичност и тератогенност с етинилестрадиол и оценката на ефектите на комбинацията върху фертилността при животински родителски двойки, феталното развитие, лактацията и репродуктивната способност не показват никакъв риск от нежелани ефекти за хората при препоръчаната употреба на лекарствения продукт.

Изследвания *in vitro* и *in vivo* не показват риск от мутагенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

- Sodium calcium edetate
- Magnesium stearate
- Silica colloidal anhydrous
- Povidone K-30
- Maize starch
- Lactose monohydrate

Покритие:

- D+C Yellow № 10 E 104
- Povidone K-90
- Titanium dioxide (E 171)
- Macrogol 6000
- Talc
- Calcium carbonate (E170)
- Sucrose

6.2. Несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

3 години



6.4. Специални препоръки за съхранение

Да се съхранява при температура, не по-висока от 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Блистер: PVC/PVDC/aluminium.

Блистер: PVC/PVDC/aluminium в PETP/aluminium/PE пликчета.

Опаковки: 1 x 21 таблетки; 3 x 21 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.

Gyömrői út 19-21.

H-1103 Budapest

Hungary

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

14.09.2006

