

## **Состав**

*действующие вещества:* 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит этинилэстрадиола 0,03 мг и хлормадинона ацетата 2 мг

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал кукурузный, мальтодекстрин, магния стеарат, оболочечная смесь розовая Opadry 03B34109, состоящий из: гипромеллоза, макрогол 400, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172 ).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета без дефектов покрытия.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации. Код АТХ G03A A15.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Непрерывное применение Мадинет® течение 21 дня подавляет секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом и, как следствие, подавляет овуляцию. Наблюдается пролиферация эндометрия и его секреторная трансформация. Также меняется консистенция цервикальной слизи. Это затрудняет прохождение сперматозоидов через цервикальный канал и приводит к нарушению их подвижности.

Минимальная доза хлормадинона ацетата, что обеспечивает полное подавление овуляции, составляет 1,7 мг. Доза, необходимая для трансформации эндометрия составляет 25 мг на цикл.

Хлормадинона ацетат является прогестагеном с антиандрогенными свойствами. Механизм его действия основан на способности замещать андрогены на специфических рецепторах.

### *Клиническая эффективность*

Во время клинических исследований с применением таблеток с той же комбинацией действующих веществ в течение 2 лет исследовано 1655 женщин и более 22 000 циклов менструации, было 12 беременностей. В 7 женщин в период зачатия имелись ошибки в применении, сопутствующие заболевания, которые вызывают тошноту или рвоту, или одновременное применение лекарств, о которых известно, что они уменьшают контрацептивный эффект гормональных контрацептивов.

Тип применения	Количество беременностей	индекс Перля	95% доверительный интервал
Типичное применение	12	0,698	[0,389; 1,183]
безупречное применения	5	0,291	[0,115; 0,650]

## **Фармакокинетика**

### Хлормадинона ацетат (ХМА)

#### *Всасывания*

ХМА быстро и почти полностью всасывается после приема внутрь. Системная биодоступность ХМА - высокая, поскольку он не подлежит первичному метаболизму в печени. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 часов после приема ХМА.

#### *Распределение*

Более 95% ХМА связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. ХМА не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны или глобулином, связывающим кортизол. ХМА накапливается преимущественно в жировой ткани.

#### *Метаболизм*

Различные процессы редукции и окисления и конъюгация с глюкуронидами и сульфатами приводят к образованию большого количества метаболитов. Основными метаболитами в плазме человека есть 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -гидрокси-ХМА с биологическими периодами полувыведения, которые существенно не

отличаются от неметаболизированного ХМА. 3-гидроксиметаболитов показывают аналогичную ХМА антиандрогенов активность. В моче метаболиты содержатся в основном в форме конъюгатов. После ферментативного расщепления основным метаболитом является 2 $\alpha$ -гидрокси-ХМА, наряду с 3-гидроксиметаболитов и дигидроксиметаболитами.

### *Вывод*

ХМА выводится из плазмы со средним периодом полувыведения - 34 ч (после приема разовой дозы) и около 36-39 часов (после приема нескольких доз). После перорального применения ХМА и его метаболиты выводятся в примерно равных количествах как через почки, так и через кишечник.

### Этинилэстрадиол (ЭЭ)

#### *Всасывания*

ЭЭ быстро и почти полностью всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5 часа. Через пресистемным связывания и эффект первичного метаболизма в печени биодоступность составляет лишь около 40% и подвержена сильной индивидуальной вариабельности (20-65%).

#### *Распределение*

Концентрации ЭЭ в плазме, указанные в литературе, сильно варьируют. Около 98% ЭЭ связывается с белками плазмы крови, практически исключительно с альбумином.

#### *Метаболизм*

Подобно естественным эстрогенам ЭЭ подвергается биотрансформации системой цитохромов Р-450 путем гидроксирования ароматического кольца. Основным метаболитом является 2-гидрокси-ЭЭ, который трансформируется в другие метаболитов и конъюгатов. ЭЭ подвергается пресистемном связыванию как в слизистой оболочке тонкого кишечника, так и в печени. В моче находятся в основном глюкуронидов, а в желчи и плазме - сульфаты.

### *Вывод*

Период полувыведения ЭЭ из плазмы крови составляет примерно 12-14 часов. ЭЭ выводится почками и через кишечник в соотношении 2: 3. Сульфат ЭЭ, выведен с желчью после гидролиза кишечными бактериями, подвергается печеночно-кишечной рециркуляции.

## *Данные доклинических исследований безопасности*

Эстрогены имеют низкую острую токсичность. Вследствие выраженных различий между видами экспериментальных животных, а также различий, существующих между животными и человеком, результаты исследования эстрогенов на животных имеют ограниченную прогностическую ценность для человека. Этинилэстрадиол является синтетическим эстрогеном, который часто используют в пероральных контрацептивах. Лабораторные исследования на животных показали, что даже в относительно низких дозах это вещество обладает эмбриолетальным действием у плода мужского пола наблюдались аномалии развития органов мочеполовой системы и признаки феминизации. Эти эффекты рассматриваются как видоспецифическим.

Было обнаружено, что хлормадинона ацетат имеет эмбриолетальное действие при введении кроликам, крысам и мышам. Более того, тератогенным действием наблюдалась при введении эмбриотоксических доз кроликам и низких исследуемых доз (1 мг / кг / сут) - мышам. Значимость полученных данных по применению препарата человеком установлена.

В ходе общепринятых доклинических исследований безопасности, изучали хроническую токсичность, генотоксичность и онкогенный потенциал препарата, не было выявлено особых рисков для человека, за исключением тех, что уже описаны в других разделах инструкции по медицинскому применению препарата.

## **Показания**

Гормональная контрацепция.

Перед назначением препарата Мадинет® следует оценить наличие у женщины индивидуальных факторов риска, особенно касающихся риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также сравнить риск ВТЭ при приеме препарата с риском при приеме других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

## **Противопоказания**

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) нельзя применять при наличии заболеваний, указанных ниже. В случае возникновения одного из таких состояний во время приема КГК следует немедленно прекратить применение Мадинет®:

Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому другому компоненту препарата.

- Потеря контроля над сахарным диабетом.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия или значительное повышение артериального давления (значение постоянно превышает 140/90 мм рт. Ст.).
- Наличие или риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ):
  - наличие венозной тромбоэмболии ВТЭ в настоящее время (при применении антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
  - известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию ВТЭ, в частности резистентность к активированному протеину С (включая лейденскую мутацию V фактора); дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
  - большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. Раздел «Особенности применения»);
  - высокий риск возникновения венозной тромбоэмболии в связи с наличием множественных факторов риска (см. Раздел «Особенности применения»).
- Наличие или риск возникновения артериальной тромбоэмболии (АТЕ):
  - артериальная тромбоэмболия имеется или в анамнезе (например инфаркт миокарда) или продромальные состояния (стенокардия)
  - цереброваскулярные заболевания: имеющийся или в анамнезе инсульт или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, ТИА)
  - известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию АТЕ, в частности гипергомоцистеинемия и наличие антител к фосфолипидам (антитела к антикардиолипиновым, волчаночный антикоагулянт)
  - мигрень в анамнезе с очаговой неврологической симптоматикой;
  - высокий риск возникновения артериальной тромбоэмболии в связи с наличием множественных факторов риска (см. Раздел «Особенности применения») или наличие одного из факторов риска, такого как:
    - сахарный диабет, сопровождающийся сосудистыми осложнениями;
    - тяжелая артериальная гипертензия;
    - тяжелая дислипидемия.
- Гепатит, желтуха, нарушение функции печени (до нормализации показателей функции печени)
- Генерализованный зуд, холестаза, в частности во время предыдущей беременности или терапии эстрогенами.
- Синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, нарушение выделения желчи.
- Опухоли печени в анамнезе или в настоящее время.

- Сильная боль в эпигастрии, увеличение печени или симптомы внутрибрюшного кровотечения (см. Раздел «Побочные реакции»).
- Порфирия, возникшая впервые или рецидивирующее (все три формы, особенно приобретенная порфирия).
- Злокачественные гормонозависимые опухоли в анамнезе или в настоящее время, например опухоли молочных желез или матки.
- Тяжелые нарушения обмена липидов.
- Панкреатит в анамнезе или в настоящее время, что сопровождается тяжелой гипертриглицеридемией.
- Симптомы мигрени, которые возникли впервые, а также частый и очень сильную головную боль.
- Острые сенсорные расстройства, например нарушения зрения или слуха.
- Двигательные нарушения (в частности парезы).
- Усиление эпилептических припадков
- Тяжелая депрессия.
- Отосклероз, что прогрессировал в течение предыдущих беременностей.
- Аменорея невыясненной этиологии.
- Гиперплазия эндометрия.
- Кровотечения из влагалища невыясненной этиологии
- Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дазабувир (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.» И «Особенности применения»).

Противопоказанием является наличие одного серьезного или нескольких факторов риска развития тромбоза вен или артерий (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Примечание:* в целях выявления возможных видов взаимодействия следует ознакомиться с инструкциями по применению препаратов, принимаемых одновременно с этим препаратом.

#### Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дазабувир, с или без рибавирина, может увеличить риск повышения уровня АЛТ (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Таким образом, пациенты, которые принимают Мадинет® должны перейти на альтернативный способ контрацепции (например,

прогестагены - только контрацепция или негормональные методы контрацепции), прежде чем начать лечение этой схеме комбинированных лекарственных средств. Лечение Мадинет® можно восстановить через 2 недели после окончания лечения этой схеме комбинированных лекарственных средств.

### Фармакокинетические взаимодействия

#### *Влияние других лекарственных средств на Мадинет®*

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, приведет к «прорывной» кровотечению и / или снижению эффективности контрацептива.

#### *Терапия*

Индукцию ферментов можно наблюдать уже через несколько дней лечения. Обычно максимальную индукцию ферментов можно наблюдать в течение нескольких недель. После прекращения медикаментозной терапии индукция ферментов может сохраняться в течение примерно 4 недель.

#### *Краткосрочное лечение*

Женщинам, которые лечатся лекарственными средствами, которые индуцируют активность ферментов, следует временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции в дополнение к КОК. Женщины, имеющие использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение всего времени применения такой терапии и 28 дней после ее прекращения.

В случае если медикаментозная терапия все еще применяется, а таблетки в текущей упаковке КОК уже закончились, следует начать применять таблетки из следующей упаковки КОК без привычной перерыва в приеме препарата.

#### *Долгосрочное лечение*

Женщинам, которые проходят долгосрочное лечение действующими веществами, которые индуцируют активность ферментов печени, рекомендуется применять другой надежный негормональный метод контрацепции.

Нижеприведенные взаимодействия были зафиксированы согласно опубликованным научным данным.

Действующие вещества, которые увеличивают клиренс КОК (снижение эффективности КОК путем индукции ферментов), например: барбитураты, бозентан, карбамазепин, барбексаклон, фенитоин, примидон, модафинил,

рифампицин, рифабутин и лекарственных средств для лечения ВИЧ ритонавир, невирапин и эфавиренз, а также возможно, фельбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат и препараты, содержащие лекарственное средство растительного происхождения зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Следующие лекарственные средства / действующие вещества могут снижать концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови, усиливая моторику желудочно-кишечного тракта или ухудшая абсорбцию: метоклопрамид, активированный уголь.

#### *Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс КОК*

При одновременном введении с КОК много комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, в том числе комбинации с ингибиторами протеазы вируса гепатита С, могут повышать или снижать концентрации эстрогена или прогестина в плазме крови. В некоторых случаях суммарный эффект этих изменений может быть клинически значимым.

Поэтому для выявления возможных видов взаимодействия и предоставления любых соответствующих рекомендаций следует ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих лекарственных средств для лечения ВИЧ / вирусного гепатита С. При возникновении каких-либо сомнения женщинам, которые лечатся ингибитором протеазы или Нуклеозидные ингибитором обратной транскриптазы, следует применять дополнительный барьерный метод контрацепции.

Лекарственные средства / действующие вещества, которые могут повышать концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови:

- действующие вещества, подавляющие сульфатирование этинилэстрадиола в стенке кишечника (например аскорбиновая кислота или парацетамол)
- аторвастатин (увеличение площади под фармакокинетической кривой на 20%);
- действующие вещества, подавляющие активность микросомальных печеночных ферментов, такие как противогрибковые препараты, производные имидазола (например, флуконазол), индинавир или тролеандомицин.

#### *Влияние Мадинет® на другие лекарственные средства*

КГК могут влиять на метаболизм других действующих веществ. Соответственно, концентрации в плазме крови и тканях могут повышаться или снижаться:



- подавлять активность печеночных ферментов и, соответственно, повышать концентрацию в сыворотке крови таких активных веществ, как диазепам (и другие бензодиазепины, метаболизм которых происходит путем гидроксирования), циклоспорин, теофиллин и преднизолон;
- индуцировать глюкуронизацию в печени и, соответственно, снижать сывороточную концентрацию например, клофибрата, парацетамола, морфина, ламотрижину и лоразепама.

Потребность в инсулине и пероральных сахароснижающих средствах может измениться из-за влияния препарата на толерантность к глюкозе (см. Раздел «Особенности применения»).

Это также может касаться препаратов, принимаемых недавно.

Инструкции по применению предназначенных других препаратов следует проверять по их возможному взаимодействию с Мадинет®.

### *Лабораторные исследования*

Применение противозачаточных стероидов может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, уровни транспортных белков в плазме крови, например, ГКС-связывающего глобулина и фракций липидов / липопротеинов, параметры обмена углеводов и коагуляции и фибринолиза. Обычно изменения остаются в диапазоне нормальных лабораторных значений.

## **Особенности применения**

### *Особые предупреждения*

Курение повышает риск возникновения тяжелых побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении КГК. Этот риск повышается с увеличением возраста и количества выкуриваемых сигарет и особенно выраженным у женщин старше 35 лет. Женщины старше 35 лет, курят, должны использовать другие методы контрацепции.

Применение КГК связано с повышенным риском развития серьезных заболеваний, таких как инфаркт миокарда, тромбоэмболические явления, инсульты и новообразования печени. Другие факторы риска, такие как гипертензия, гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет, значительно повышают риск заболеваемости и смертности.

При наличии одного из следующих состояний или факторов риска преимущества применения Мадинет® следует обсудить с женщиной.

В случае обострения или при первых проявлениях любого из этих состояний или факторов риска женщинам рекомендуется обратиться к врачу и определить необходимость отмены Мадинет®.

### *Тромбоэмболия и другие сосудистые заболевания*

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что существует взаимосвязь между приемом гормональных контрацептивов и увеличением риска венозных и артериальных тромбоэмболических заболеваний, например инфаркта миокарда, кровоизлияния в мозг, тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии, но эти заболевания развиваются редко. Крайне редко поступали сообщения о тромбозы других кровеносных сосудов, например, печеночных, мезентериальных, почечных вен, вен сетчатки и артерий у женщин, принимавших КГК.

### *Риск появления венозной тромбоэмболии (ВТЭ)*

Применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) увеличивает риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с низким риском возникновения ВТЭ. Неизвестно, как прием Мадинет® влияет на риск возникновения ВТЭ по сравнению с препаратами с более низким риском.

Решение о применении любого препарата, кроме тех, которые имеют низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной для обеспечения понимания, что существует риск возникновения ВТЭ при применении КГК, как ее факторы риска влияют на этот риск, и что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения. Существуют также доказательства, что риск возникновения ВТЭ увеличивается при применении КГК повторно, если перерыв в их использовании составляет 4 недели и более.

Примерно у 2 женщин из 10000, не применяющих КГК и не являющихся беременными, ВТЭ возникает в течение одного года. Однако для каждой женщины риск может быть значительно выше, в зависимости от имеющихся у нее факторов риска (см. Ниже).

По данным эпидемиологических исследований у женщин, применяющих низкодозовые (<50 мкг этинилэстрадиола) КГК, показано, что 10 000 женщин в 6-12 женщин разовьется ВТЭ в течение 1 года.

Из 10 000 женщин, применяющих КГК, содержащие левоноргестрел, примерно в 6 [1] будет развиваться ВТЭ в течение года.

Неизвестно, как соотносятся риски при применении КГК, содержащих хлормадион сравнению с КГК, содержащие левоноргестрел.

Количество случаев возникновения ВТЭ в год при применении низкодозового КГК меньше, чем их количество у женщин в период беременности или в послеродовой период.

ВТЭ может привести к летальному исходу в 1-2% случаев.

#### *Факторы риска развития ВТЭ*

Риск венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, применяющих КГК, может увеличиться при наличии дополнительных факторов риска, особенно нескольких (см. Таблицу 1).

Мадинет® противопоказан, если у женщины есть несколько факторов риска, которые относят ее к высокому риску развития венозного тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, возможно, что рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза / риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 1

#### Факторы развития ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг / м <sup>2</sup> ).	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.

<p>Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, любое хирургическое вмешательство на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма.</p> <p><i>Примечание:</i> временная иммобилизация, включая воздушный перелет более 4 часов, также может быть фактором риска ВТЭ, особенно у женщин с другими рисками развития ВТЭ.</p>	<p>В таких случаях рекомендуется прекратить применение КГК (в случае плановой операции, по крайней мере за 4 недели до) и начинать их применение через 2 недели после полной ремобилизации больной. Следует использовать другой метод контрацепции, чтобы избежать беременности.</p> <p>Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение препарата Мадинет® не было прекращено заранее.</p>
<p>Положительный семейный анамнез (венозная тромбоземболия в любом возрасте у родного брата / сестры или родителей, особенно в раннем возрасте, например до 50 лет).</p>	<p>Если подозревается наследственная предрасположенность, женщине необходима консультация специалиста по принятию решения о приеме КГК.</p>
<p>Другие медицинские состояния, связанные с ВТЭ</p>	<p>Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническая воспалительная болезнь кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия</p>
<p>Возраст</p>	<p>Особенно более 35 лет</p>

Нет единого мнения относительно того, есть ли взаимосвязь между поверхностным тромбофлебитом и / или варикозным расширением вен и этиологии венозной тромбоэмболии.

Следует также учитывать, что риск тромбоэмболических осложнений увеличивается во время беременности и в течение 6 недель после родов (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Симптомы ВТЭ (тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии)

В случае симптомов женщине следует обратиться за срочной медицинской помощью, а также информировать врача, она принимает КГК.

*Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ):*

- односторонний отек ноги и / или стопы или вдоль вены на ноге;
- боль или болезненная чувствительность, которая может ощущаться только при стоянии или ходьбе;
- повышенное чувство тепла в пораженной ноге; красная или обесцвеченная кожа на ноге.

*Симптомы легочной эмболии (Ле):*

- внезапный приступ одышки по неизвестной причине или учащенного дыхания;
- внезапный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем
- резкая боль в груди;
- сильная головная боль или головокружение
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими и могут неправильно толковаться как более распространенные или менее тяжкие явления (например, инфекции дыхательных путей).

Другие признаки окклюзии сосудов могут включать внезапная боль, отек и незначительное синюшность конечностей.

Если окклюзия происходит в сосудах глаза, симптомы могут варьироваться от безболезненной нечеткости зрения, которая может прогрессировать, к потере зрения. Иногда потеря зрения может возникать сразу.

*Риск появления артериальной тромбоэмболии (АТЕ)*

Эпидемиологические исследования показали, что с применением КГК повышается риск развития артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или нарушения мозгового кровообращения (например транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальная тромбоэмболия может быть летальной.

#### *Факторы риска развития АТЕ*

Риск возникновения артериальных тромбоэмболических осложнений или острого нарушения кровообращения головного мозга (инсульт) увеличивается у женщин, применяющих КГК, и имеющих факторы риска, описанные в Таблице 2.

Мадинет® противопоказан, если у женщины есть один серьезный или несколько факторов риска АТЕ, которые относят ее высокому риску развития артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск. Если соотношение польза / риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 2

#### Факторы развития АТЕ

Фактор риска	Примечание
Возраст	Особенно в возрасте более 35 лет
Курение	Женщинам, которые применяют КГК, следует настойчиво рекомендовать отказаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые курят, следует рассмотреть возможность назначения других методов контрацепции
Артериальная гипертензия	

<p>Ожирение (индекс массы тела более 30 кг / м<sup>2</sup>).</p>	<p>Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии у женщин других факторов риска.</p>
<p>Положительный семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия в любом возрасте у родного брата / сестры или родителей, особенно в раннем возрасте, например до 50 лет)</p>	<p>Если подозревается наследственная предрасположенность, женщине необходима консультация специалиста по принятию решения о приеме КГК</p>
<p>Мигрень</p>	<p>Увеличение частоты или тяжести мигрени при применении гормональных контрацептивов (что может быть предвестником или инсульта явлением) может стать причиной немедленного прекращения применения препарата</p>
<p>Другие медицинские состояния, связанные с АТЕ</p>	<p>Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, заболевания клапанов сердца и фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка.</p>

## *Симптомы АТЕ*

При возникновении этих симптомов женщине следует обратиться за срочной медицинской помощью, а также информировать врача, она принимает КГК.

Симптомы острого нарушения кровообращения головного мозга (инсульт):

- внезапное онемение лица, руки или ноги, особенно на одной стороне
- внезапные проблемы при ходьбе, головокружение, потеря равновесия или координации;
- внезапная спутанность сознания, проблемы с речью или восприятием;
- внезапные проблемы со зрением одного или обоих глаз
- неожиданно сильный или длительный головная боль без определенной причины;
- потеря сознания или обморок с или без судорог.

Временные симптомы указывают на транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

*Симптомы инфаркта миокарда (ИМ):*

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение сдавливания или распиравания в груди, руке или ниже грудины;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, челюсть, горло, руки, живот;
- ощущение переполненности желудка, расстройство желудка или запор;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- сильная слабость, беспокойство, или одышка;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Пациенток, принимающих КГК, нужно проинформировать о том, что в случае возникновения симптомов тромбоза им следует обратиться к врачу. При подозрении или подтверждении тромбоза прием препарата Мадинет® следует прекратить.

## *Опухоли*

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КГК у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Однако этот вопрос является спорным, так как неясно, до какой степени другие факторы влияют на полученные результаты (например количество половых партнеров или применение барьерных методов контрацепции) (также см. Раздел «Медицинское обследование»).



Метаанализ на основании 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска (OR = 1,24) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КГК. Этот повышенный риск постепенно возвращается к уровню базового риска, связанного с возрастом женщины, в течение 10 лет после окончания применения КГК. Однако эти исследования не подтвердили наличия причинно-следственной связи между заболеванием и приемом препарата. Наблюдаемый повышенный риск может объясняться тем, что у женщин, принимающих КГК, рак груди диагностируется на более ранней стадии, чем у тех, кто их применяет, а также биологическим действием КГК или комбинацией обоих факторов.

При длительном применении гормональных контрацептивов изредка развивались доброкачественные, очень редко - злокачественные опухоли печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающим жизни кровотечениям в брюшной полости. При появлении выраженного острой боли в верхней части живота, увеличении печени или при появлении признаков интраперитонеальной кровотечения следует учитывать вероятность развития опухоли печени, а прием Мадинет® следует прекратить.

#### *Другие заболевания*

У многих женщин, принимающих гормональные контрацептивы, отмечается незначительное повышение артериального давления. Клинически значимое повышение артериального давления наблюдается редко. Взаимосвязь между применением гормональных контрацептивов и артериальной гипертензией в настоящее время не подтвержден. Если на фоне приема Мадинет® наблюдается клинически значимое повышение артериального давления, следует прекратить прием препарата и проводить лечение артериальной гипертензии. Как только показатели артериального давления нормализуются после проведения гипотензивной терапии, прием Мадинет® можно продолжить.

У женщин, имеющих в анамнезе герпес беременных, на фоне приема КГК возможен рецидив этого заболевания.

У женщин, в анамнезе или семейном анамнезе которых имеются указания на гипертриглицеридемией, на фоне приема КГК повышается риск развития панкреатита.

При острых или хронических нарушениях функции печени может потребоваться прекращение приема КГК к нормализации функциональных показателей печени. При рецидиве холестатической желтухи, впервые диагностирована во время беременности или во время приема половых гормонов, необходимо прекратить прием КГК.

Прием КГК может влиять на периферическую инсулинорезистентность или толерантность к глюкозе. Поэтому следует тщательно наблюдать за состоянием пациенток, больных диабетом, принимающих гормональные контрацептивы.

В редких случаях возможно появление хлоазмы, особенно у женщин, имеющих в анамнезе хлоазму беременных. Женщинам, склонным к хлоазмы, следует избегать пребывания на солнце, а также ультрафиолетового излучения во время приема гормональных контрацептивов.

### *Меры предосторожности*

Прием препаратов, содержащих эстроген или эстроген / прогестин, может негативно повлиять на некоторые заболевания / состояние. В следующих случаях необходимо тщательное медицинское наблюдение:

- эпилепсия
- рассеянный склероз
- тетания;
- мигрень (см. Раздел «Особенности применения»);
- астма,
- сердечная или почечная недостаточность
- хорей;
- сахарный диабет (см. Раздел «Особенности применения»);
- заболевания печени (см. Раздел «Особенности применения»);
- дислиппротеинемия (см. Раздел «Особенности применения»);
- аутоиммунные заболевания, включая системную красную волчанку;
- ожирение;
- артериальная гипертензия (см. Раздел «Особенности применения»);
- эндометриоз;
- варикозное расширение вен;
- тромбоз (см. Раздел «Особенности применения»);
- нарушение свертывания крови (см. Раздел «Особенности применения»);
- мастопатия;
- миома матки;
- герпес беременных
- депрессия (см. Раздел «Особенности применения»);
- хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, см. Раздел «Побочные реакции»).

Мадинет® содержит лактозу, поэтому женщинам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или нарушенным всасыванием глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Ухудшение настроения и депрессия - хорошо известные побочные реакции при применении гормональных контрацептивов (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть серьезной, и это - известный фактор риска суицидального поведения и суицида. Женщины должны обратиться к врачу в случае изменений настроения и появления депрессивных симптомов, в том числе вскоре после начала лечения.

### *Повышение АЛТ*

Во время клинических испытаний у пациентов, лечившихся от инфекций гепатита С (ВГС) с помощью лекарственных средств, содержащих омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дазабувир с или без рибавирина, значительно повысился уровень трансаминаз (АЛТ), который превышал верхнюю границу нормы (ВГН ) в 5 раз чаще у женщин, использовавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Медицинское обследование*

Перед началом или возобновлением применения препарата Мадинет® необходимо собрать полный личный и семейный анамнез пациентки, провести клинический осмотр и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление и провести физическое обследование, учитывая противопоказания (см раздел «Противопоказания») и предупреждения (см раздел «Особенности применения»).

В течение приема Мадинет® медицинское обследование следует повторять ежегодно. Регулярное медицинское обследование необходимо также потому, что противопоказания (например транзиторная ишемическая атака) или факторы риска могут впервые появиться на фоне приема гормонального контрацептива. Медицинское обследование должно включать измерение артериального давления, исследование груди, живота и внутренних и наружных половых органов, мазка из шейки матки и соответствующие лабораторные исследования.

Женщину необходимо предупредить о возможности возникновения венозных и артериальных тромбозов, в том числе при применении Мадинет®, объяснить симптомы ВТЭ и АТЕ, известные факторы риска, и что необходимо делать в случае подозрения на тромбоз.

Женщинам рекомендуется внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться рекомендаций, содержащихся в ней. Частота и характер осмотров должны зависеть от установленных протоколов

лечения и быть адаптированными к каждой отдельной женщины.

Необходимо проинформировать женщину о том, что прием гормональных контрацептивов не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа), а также от других заболеваний, передающихся половым путем.

### *Снижение эффективности*

Пропущенный прием таблетки (см. Раздел «нерегулярный прием таблеток»), рвота или кишечные расстройства, включая диарею, длительный прием некоторых сопутствующих лекарственных средств, или, очень редко - нарушение обмена веществ, могут уменьшить контрацептивную эффективность препарата.

### Влияние на контроль менструального цикла

Прорывные кровотечения и незначительные кровянистые выделения

Применение всех гормональных контрацептивов может приводить к вагинальным кровотечениям (прорывных кровотечений и незначительных кровянистых выделений), особенно в первые циклов приема препарата. Поэтому медицинскую оценку нерегулярных циклов следует проводить только после периода адаптации, длится около трех циклов. Если на фоне приема Мадинет® постоянно наблюдаются или впервые появляются прорывные кровотечения, хотя цикл был регулярным, следует провести обследование с целью исключения беременности или заболеваний. После исключения беременности или заболевания можно продолжить прием Мадинет® или перейти на применение иного препарата.

Межменструальные кровотечения могут быть признаком снижения контрацептивной эффективности (см. Раздел «нерегулярный прием таблеток», «Рекомендации в случае рвоты или диареи»).

### Отсутствие кровотечения отмены

Как правило, через 21 день приема возникает кровотечение отмены. Иногда, особенно в первые месяцы приема препарата, кровотечение отмены может отсутствовать. Однако, это не обязательно говорит о снижении контрацептивного эффекта. Если кровотечение отсутствует после одного цикла приема, в течение которого пациентка не забывала принимать таблетки, семидневный период перерыва в приеме таблеток не продлевался, у пациентки не было рвоты или диареи, то оплодотворение яйцеклетки маловероятно и прием Мадинет® можно продолжить. Если в первой отсуствии кровотечения отмены прием Мадинет® происходил с нарушением инструкции или отсутствие кровотечения отмены наблюдается в течение двух циклов, следует исключить

беременность до того, как продолжить прием препарата.

Растительные лекарственные средства, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), не следует принимать вместе с КГК (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Нет данных об отрицательном влиянии комбинированных гормональных контрацептивов на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Мадинет® противопоказан в период беременности. До начала приема препарата следует исключить беременность. Если беременность возникла на фоне применения Мадинет®, следует немедленно прекратить прием препарата. Результаты эпидемиологических исследований не указывают на клинические подтверждения тератогенного действия или фетотоксического эффекта при непреднамеренном приеме эстрогенов во время беременности в комбинации с другими прогестагенами в дозах, подобных в состав Мадинет®. Хотя исследования на животных показали доказательства репродуктивной токсичности, клинические данные о более чем 330 обнаруженных человеческих беременностях не показали каких-либо эмбриотоксического эффекта хлормадинону ацетата.

Повышенный риск ВТЭ в послеродовой период следует учитывать при восстановлении применения Мадинет® (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

#### *Кормление грудью*

Эстрогены могут влиять на лактацию, поскольку они могут изменять количество и состав грудного молока. Малые количества контрацептивных стероидов и / или их метаболитов могут проникать в грудное молоко и влиять на ребенка. Поэтому не следует применять Мадинет® в период кормления грудью.

### **Способ применения и дозы**

## *Дозировка*

Принимать по 1 таблетке ежедневно примерно в то же время (желательно вечером) в течение 21 дня, после чего следует сделать семидневный перерыв; менструальноподобное кровотечение должна наступить через 2-4 дня после приема последней таблетки. После семидневного перерыва в приеме препарата необходимо продолжить прием таблеток из следующей упаковки Мадинет®, независимо от того, завершилась ли менструация.

## *Способ применения*

Таблетку следует вытеснить из блистера в соответствии с маркировкой соответствующего дня недели и проглотить целиком, если необходимо - запить небольшим количеством жидкости. В дальнейшем прием таблеток продолжать по направлению стрелки на упаковке.

## *Начало приема таблеток*

Если гормональные контрацептивы предварительно (в течение прошлого менструального цикла) не применялись

Прием таблеток следует начинать в первый день естественного цикла женщины, то есть в первый день менструального кровотечения. Если первую таблетку принято в первый день менструации, контрацептивное действие начинается в первый день приема и продолжается в течение семидневного перерыва в приеме препарата.

Можно начинать прием также со 2-го - 5-го дня менструального цикла, независимо от того, прекратилось ли кровотечение. Однако в этом случае необходимо использовать дополнительные механические методы контрацепции в течение первых 7 дней применения препарата.

Если менструация началась более чем на 5 дней раньше, тогда следует подождать до следующей менструации перед началом приема Мадинет®.

Переход с другого гормонального контрацептива на Мадинет®

## *Переход с другого гормонального контрацептива*

Следует начать прием Мадинет® следующий день после перерыва в приеме препарата или периода приема таблеток плацебо предыдущего комбинированного гормонального контрацептива.

Переход по применению таблеток, содержащих только прогестерон («мини-пили»)

Первую таблетку Мадинет® нужно принять на следующий день после отмены прогестаген. В течение первых 7 дней следует применять дополнительные механические методы контрацепции.

Переход по применению инъекционных гормональных контрацептивов или имплантов

Прием Мадинет® можно начать на следующий день после удаления имплантата или со дня следующей планируемой инъекции. В течение первых 7 дней приема препарата следует дополнительно использовать механический метод контрацепции.

*После выкидыша или аборта в первом триместре беременности*

После выкидыша или аборта в первом триместре беременности применение Мадинет® можно начинать сразу же. В этом случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

После родов или после выкидыша или аборта во втором триместре беременности

После родов женщины, которые не кормят грудью, могут начинать применение препарата через 21-28 дней после родов. В этом случае не нужно применять дополнительных методов контрацепции.

Если применение начинается позднее чем через 28 дней после родов, необходимо применять дополнительный механический метод контрацепции в течение первых семи дней.

Если половой акт уже состоялся, то перед началом применения препарата следует исключить беременность или дождаться наступления первой менструации.

Кормление грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»)

Кормления грудью, не рекомендуется принимать препарат Мадинет®.

После прекращения приема Мадинет®

После прекращения приема Мадинет® менструальный цикл может продолжиться примерно на неделю.

*Нерегулярный прием таблеток*

Если пациентка забыла принять таблетку, но опоздание в приеме препарата не превышает 12:00, нет необходимости применять дополнительные методы

контрацепции. Следующую таблетку следует принять в обычное время.

Если перерыв в приеме таблетки превышает 12:00, контрацепции может снизиться. В таком случае можно руководствоваться двумя основными правилами:

1. Перерыв между приемами таблеток никогда не может составлять более 7 дней.

2. Адекватное угнетение системы гипоталамус-гипофиз-яичники достигается применением таблеток в течение 7 дней подряд (без перерыва).

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого таблетки продолжают принимать в обычное время. Кроме того, в течение следующих семи дней следует использовать барьерный метод контрацепции презервативы. Если таблетку было пропущено на 1-й неделе цикла, а в предыдущие 7 дней (включая период пропуска в приеме препарата) состоялся половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе перерыв в приеме препарата, тем выше риск беременности.

Если используемая упаковка препарата содержит менее семи таблеток, следует начать прием из следующей пачки Мадинет® сразу после окончания приема с предыдущей, то есть без перерыва в приеме препарата. Маловероятно, что менструальноподобное кровотечение начнется до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя возможны кровянистые выделения или прорывное кровотечение. Если отсутствует ожидаемая менструация после окончания приема препарата из второй упаковки, следует сделать тест на беременность.

#### *Рекомендации в случае рвоты или диареи*

Если рвота началось в течение 4 часов после приема таблетки или наблюдается тяжелая диарея, абсорбция препарата может быть неполной и контрацептивное действие больше не гарантировано. В этом случае следует соблюдать инструкции, рекомендованных в случае нерегулярного приема таблеток (см. Выше). Прием Мадинет® следует продолжить.

#### *Как отсрочить кровотечение отмены*

Чтобы задержать менструацию, следует продолжать принимать Мадинет® с новой упаковки и не делать перерыва в приеме препарата. По желанию приема можно продолжить вплоть до окончания таблеток из второй упаковки. При этом возможна прорывное кровотечение или кровянистые выделения. Регулярный прием Мадинет® восстанавливают после 7-дневного перерыва в приеме.



Чтобы сместить время наступления менструации на другой день недели, рекомендуется сократить перерыв в приеме препарата на столько дней, на сколько желательно. Чем короче будет перерыв, тем чаще наблюдается отсутствие менструальноподобного кровотечения и прорывного кровотечения или кровянистые выделения в течение приема таблеток из второй упаковки (как и в случае задержки наступления менструации).

## Дети

Препарат не применять детям.

## Передозировка

Информация о серьезной токсическое действие препарата при передозировке отсутствует. Могут наблюдаться следующие симптомы: тошнота, рвота, и - особенно у молодых девушек - незначительные кровянистые выделения из влагалища. Специфического антидота нет; проводить симптоматическую терапию. В редких случаях может быть необходим контроль показателей водно-электролитного обмена и функции печени.

## Побочные реакции

Клинические исследования таблетированных форм с той же комбинацией активных веществ показали, что наиболее частыми побочными эффектами (> 20%) были прорывное кровотечение, незначительные кровянистые выделения, головная боль и дискомфорт в груди. Вероятность нерегулярных кровотечений снижается при продолжении приема таблеток с тем же самым составом действующих веществ.

После клинического исследования 1629 женщин с применением таблеток с той же комбинацией активных веществ были описаны следующие побочные эффекты.

Классы систем органов (MedDRA)	очень часто ( $\geq 1/10$ )	часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ )	нечасто ( $\geq 1/1\ 000 - <1/100$ )	редко ( $\geq <1/1\ 000$ )
Инфекции и инвазии			вагинальный кандидоз	вульвоваг.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Фиброаденома молочной железы	
Со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность к препарату, включая кожные аллергические реакции	
Со стороны обмена веществ			Изменения уровня липидов в крови, включая гипертриглицеридемией	увеличен аппетита
Психические нарушения		Подавленное настроение, нервозность, раздражительность	снижение либидо	
Со стороны нервной системы		Головокружения, мигрень (и / или обострение мигрени)		
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения		Конъюнктивит, непереносимость контактных линз
Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения				Внезапное снижение слуха, шум в ушах

Со стороны сосудов				Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, циркуляторная коллапс, варикозное расширение вен, тромбозы, венозная артериальная тромбоэмболия (ВТЭ / АТЭ)
Со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	рвота	Боль в животе, вздутие живота, диарея	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Акне	Нарушение пигментации, хлоазма, алопеция, сухость кожи, гипергидроз, выпадение волос	Уртикарная сыпь, эритема, обострение псориаза, гипертрихоз
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		ощущение тяжести	Боль в спине, мышечные нарушения	
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Выделения из влагалища, дисменорея, аменорея	Боль внизу живота	Галакторея	Увеличение молочных желез, меноррагии, предменструальный синдром

Общие расстройства и нарушения в месте введения		Раздражительность, Утомляемость, отеки, увеличение массы тела		
Лабораторные данные		Повышение артериального давления		

Кроме того, следующие побочные реакции при постмаркетинговом применении действующих веществ этинилэстрадиол и хлормадинона ацетат были отмечены: астения и аллергические реакции, не связанные с нарушениями со стороны иммунной системы, включая ангионевротический отек.

#### *Описание отдельных побочных реакций*

При применении КГК, содержащих этинилэстрадиола 0,03 мг и хлормадинона ацетата 2 мг, также сообщалось о таких побочных эффектах:

- У женщин при применении КГК, наблюдается повышенный риск артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических событий, включая инфаркт миокарда, инсульт, преходящие ишемические атаки, тромбоз вен и эмболии легочной артерии (см. Раздел «Особенности применения»).
- По данным некоторых исследований, длительное применение КГК повышает риск развития заболеваний желчевыводящих путей.
- В редких случаях после приема гормональных контрацептивов регистрировали случаи доброкачественных опухолей печени, еще реже регистрировали злокачественные опухоли; в отдельных случаях эти опухоли были причиной внутрибрюшного кровотечения (см. раздел «Особенности применения»).
- обострение хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона, язвенного колита) (см. Раздел «Особенности применения»).

Информация о других серьезных побочных эффектах, такие как рак матки или рак молочной железы, приведена в разделе «Особенности применения».

#### *Взаимодействия*

Прорывное кровотечение и / или контрацептивное неэффективность могут быть результатом взаимодействия других лекарственных средств (индукторы ферментов) с оральными контрацептивами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Сообщение о подозреваемых побочных реакции*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции в период постмаркетингового наблюдения очень важны. Это дает возможность осуществлять контроль соотношения польза / риск для лекарственных средств. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

**Срок годности**

4 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С.

**Упаковка**

По 21 таблетке в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

мибе ГмбХ Арцнаймиттель

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Мюнхенерштрассе 15 Бренна, Саксония-Анхальт, 06796, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).