

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI  
ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Lindynette 0,075 mg /0,02 mg obložene tablete

Lindynette 0,075 mg /0,03 mg obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Lindynette 0,075 mg /0,02 mg obložene tablete*

Ena obložena tableta vsebuje 0,075 mg gestodena in 0,020 mg etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 37,165 mg laktoze monohidrata in 19,66 mg saharoze.

*Lindynette 0,075 mg /0,03 mg obložene tablete*

Ena obložena tableta vsebuje 0,075 mg gestodena in 0,03 mg etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 37,155 mg laktoze monohidrata in 19,66 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

*Lindynette 0,075 mg /0,02 mg obložene tablete*

obložena tableta

Svetlo rumene, zaobljene, bikonveksne, s sladkorjem obložene tablete. Obe strani sta nepotiskani.

*Lindynette 0,075 mg /0,03 mg obložene tablete*

obložena tableta

Svetlo rumene, zaobljene, bikonveksne, s sladkorjem obložene tablete. Obe strani sta nepotiskani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcija.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Lindynette je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Lindynette v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Ženska mora tablete jemati vsak dan ob približno istem času. Jemlje jih 21 zaporednih dni, nato sledi 7 dni odmora. Na dan vzame eno tableto. Pri jemanju naj sledi zaporedju, ki je označeno na ovojnini. Tablete iz novega pretisnega omota začne jemati na dan, ki sledi 7-dnevni obdobju brez jemanja tablet.

Odtagnitvena krvavitev se običajno pojavi drugi do tretji dan po zadnji tableti. Možno je, da ob začetku jemanja tablet iz novega pretisnega omota odtagnitvena krvavitev še ni končana.

## **Kako pričeti jemati zdravilo Lindynette**

**Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu):** Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (to je prvi dan menstrualne krvavitve). Tablete lahko začne jemati tudi od 2. do 7. dne ciklusa, vendar v tem primeru priporočamo, da med prvimi sedmimi dnevi jemanja uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije (npr. kondomi, spermicid).

**Predhodna uporaba drugega kombiniranega peroralnega kontraceptiva:** Po možnosti mora ženska začeti jemati zdravilo Lindynette dan zatem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva, vendar pa najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevu običajnega obdobja brez jemanja tablet ali zadnjemu dnevu jemanja neaktivnih tablet predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

**Predhodna uporaba nekombinirane gestagenske metode (tablete, injekcije, implantat, intrauterini dostavni sistem (IUS)):** Ženska lahko jemanje tablet, ki vsebujejo le gestagen, kadar koli zamenja z jemanjem zdravila Lindynette, ki ga mora začeti jemati naslednji dan. Z jemanjem zdravila Lindynette mora začeti na dan odstranitve implantata ali IUS, ki vsebuje le gestagen, v primeru uporabe injekcij z gestagenom pa na dan, ko bi morala dobiti naslednjo injekcijo. V vseh navedenih primerih je treba ženski svetovati, da naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

**Po splavu v prvem trimesečju:** Ženska lahko takoj začne jemati zdravilo Lindynette. Dodatna zaščita pred neželeno nosečnostjo ni potrebna.

**Po porodu ali splavu v drugem trimesečju:** Ker je takoj po porodu tveganje za tromboembolijo povečano, ženska z jemanjem zdravila Lindynette ne sme začeti prej kot 6 tednov po porodu (matere, ki ne dojijo) oziroma splavu v drugem trimesečju. Ženski je treba svetovati, da naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije. Če je ženska že imela spolni odnos, je pred dejanskim začetkom jemanja zdravila Lindynette treba izključiti nosečnost oziroma mora ženska z jemanjem počakati do prve menstruacije (glejte poglavji 4.4 "Dejavniki tveganja za VTE" in 4.6).

## **Ravnanje pri pozabljenih tabletah**

Če ženska pozabi jemati tablete, je zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko manjša, še posebej, če se zaradi pozabljenih tablet podaljša obdobje brez jemanja tablet.

Če je ženska pozabila vzeti eno tableto in pri tem zamuja manj kot 12 ur, mora pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času.

Če je ženska pozabila vzeti eno tableto in pri tem zamuja več kot 12 ur, ali če je pozabila vzeti več kot eno tableto, je zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko manjša. Ženska mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo v enem dnevu vzela dve tableti. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času. Naslednjih sedem dni mora uporabljati tudi dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

Če ženska med 7-dnevnim obdobjem, ko je potrebna dodatna nehormonska metoda kontracepcije, vzame zadnjo aktivno tableto iz enega pretisnega omota, mora z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota začeti takoj, ko porabi prejšnjega; med obema pretisnima omotoma ne sme biti premora. Na ta način se prepreči podaljšanje premora pri jemanju tablet, kar bi lahko povečalo tveganje za ovulacijo. Verjetnost za pojav odtegnitvene krvavitve med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota je majhna, vendar pa se v tem času lahko pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitve. Če ženska po porabljenih tabletah iz drugega pretisnega omota nima odtegnitvene krvavitve, je pred nadaljnjim jemanjem tablet treba izključiti nosečnost.

## **Nasvet v primeru bruhanja in/ali driske**

Če se pojavi bruhanje in/ali driska prej kot 4 ure po zaužitju tablete, obstaja možnost nepopolne absorpcije. V navedenem primeru mora ženska ravnati tako, kot je opisano v odstavku "Ravnanje pri pozabljenih tabletah". Vzeti mora dodatno aktivno tableto iz rezervnega pretisnega omota.

### **Odložitev mesečne krvavitve**

Če ženska želi mesečno krvavitev odložiti na poznejši čas, mora brez premora nadaljevati z jemanjem tablet Lindynette iz novega pretisnega omota. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi, vendar pa največ za čas jemanja tablet iz novega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavi vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Lindynette nato nadaljuje po običajnem 7-dnevnem obdobju brez jemanja tablet.

### **Posebne populacije**

#### *Starejše ženske*

Navedba smiselno ni potrebna. Zdravilo Lindynette ni indicirano za uporabo po menopavzi.

#### *Jetrna okvara*

Zdravilo Lindynette je kontraindicirano pri ženskah z jetrnim adenomom ali karcinomom ali aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

#### *Ledvična okvara*

Podatkov glede uporabe zdravila pri bolnicah z ledvično okvaro ni na voljo.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Lindynette je indicirano po nastopu menarhe.

### **Način uporabe**

za peroralno uporabo

## **4.3 Kontraindikacije**

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih:

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
  - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulantami) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE – pulmonary embolism])
  - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko tromboembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
  - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
  - veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
  - arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
  - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack))
  - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
  - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
  - veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
    - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
    - huda hipertenzija

- huda dislipoproteinemija
- jetrni adenom ali karcinom ali aktivna bolezen jeter, vse do normalizacije jetrnega delovanja;
- karcinom ali sum na karcinom dojke ali druge estrogensko odvisne neoplazije ali sum nanje;
- pankreatitis ali pankreatitis v anamnezi, v povezavi s hudo hipertrigliceridemijo;
- nepojasnjena vaginalna krvavitev;
- nosečnost ali možna nosečnost.

Zdravilo Lindynette je kontraindicirano za sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, zdravili, ki vsebujejo glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Lindynette pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Lindynette prekiniti.

##### Bolezni srca in ožilja

##### Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za venske tromboembolije (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Lindynette, je lahko tveganje do dvakrat večje. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Lindynette, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od njenih prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

Ocenjuje<sup>1</sup> se, da se bo v enem letu pojavila VTE pri 9 do 12 od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo gestoden; v primerjavi s 6<sup>2</sup> ženskami, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

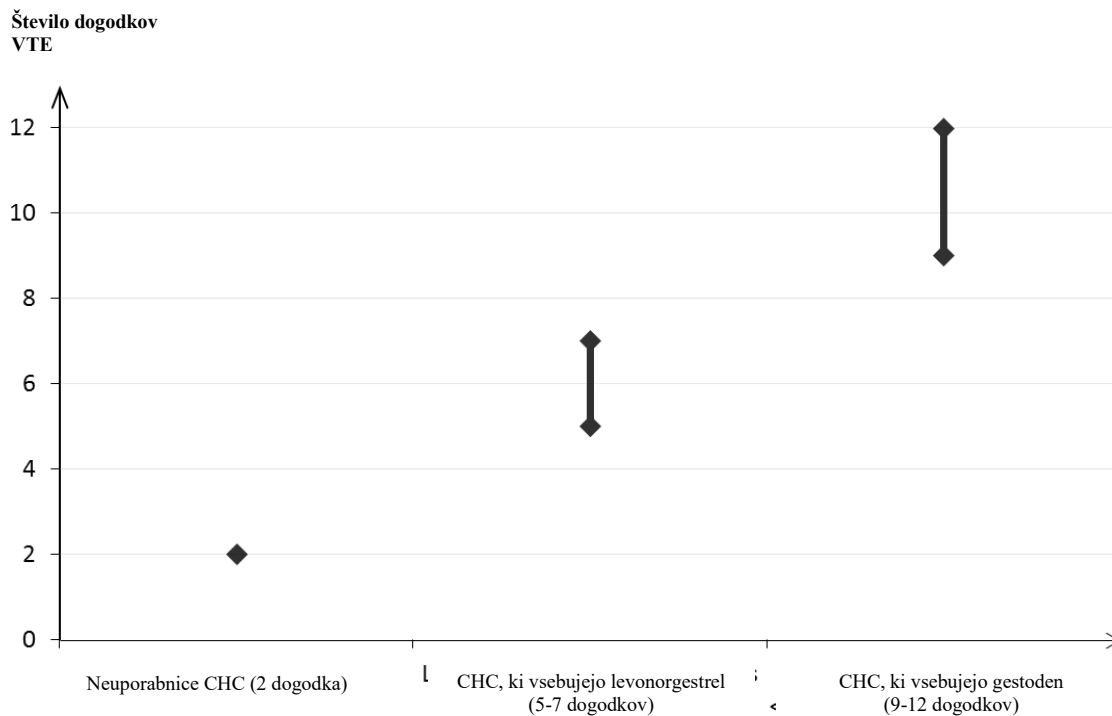
V obeh primerih je število VTE na leto manjše kot pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

<sup>1</sup> Ocene pogostnosti temeljijo na zbranih podatkih epidemioloških študij, z uporabo relativnih tveganj za različna zdravila v primerjavi s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel.

<sup>2</sup> Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

## Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



Izredno redko so pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

### Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Lindynette je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več, kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

### **Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE**

<b>Dejavnik tveganja</b>	<b>Opomba</b>
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča.  Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablet/obročka (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode.  Če uporaba zdravila Lindynette ni bila predhodno

Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboza kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom starosti).	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE.	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost.	Predvsem pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboze med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede plodnosti, nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

### **Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)**

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtočlavico ali omotičnost;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

### **Tveganje za arterijsko trombozo (ATE)**

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko trombozo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboze so lahko smrtne.

### Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Lindynette je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

#### **Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE**

<b>Dejavnik tveganja</b>	<b>Opomba</b>
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom starosti).	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki.	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

### Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazločno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;



- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

## Tumorji

### Rak materničnega vratu

Najpomembnejši dejavnik tveganja za raka materničnega vratu je dlje časa trajajoča okužba s humanim papiloma virusom (HPV).

Nekatere študije kažejo, da je pri nekaterih skupinah žensk uporaba kombiniranega hormonskega kontraceptiva lahko povezana s povečanim tveganjem za cervikalno intraepitelijsko neoplazijo ali invazivno obliko raka materničnega vratu, vendar pa so mnenja o stopnji drugih vplivov, npr. razlike v spolnem vedenju in drugi dejavniki, še vedno deljena. V primeru pojava nepojasnjene patološke genitalne krvavitve, je treba izvesti ustrezne diagnostične postopke.

### Rak dojk

Metaanaliza 54 epidemioloških študij kaže, da je pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, relativno tveganje za odkritje raka dojk nekoliko povečano (relativno tveganje = 1,24) kot pri ženskah, ki jih niso nikoli uporabljale. Povečano tveganje postopoma izzveni med 10-letnim obdobjem po prenehanju uporabe kombiniranega hormonskega kontraceptiva. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženi vzorec večjega tveganja za odkritje raka dojk je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojk pri ženskah, ki uporabljajo kombinirani hormonski kontraceptiv (zaradi rednejših kliničnih pregledov), bioloških učinkov kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Ker je rak dojk pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojk pri ženskah, ki uporabljajo ali so uporabljale kombinirani hormonski kontraceptiv, glede na tveganje za pojav raka dojk med celotnim življenjskim obdobjem, majhno. Pri ženskah, ki uporabljajo/so uporabljale kombinirani hormonski kontraceptiv, je rak dojk praviloma odkrit v klinično manj napredovalnem stanju v primerjavi z ženskami, ki kombiniranih hormonskih kontraceptivov niso nikoli jemale.

## Druga stanja

### Očesne bolezni

Pri uporabi kombiniranih hormonskih kontraceptivov so poročali o trombozi žilja mrežnice (glejte tudi "Tveganje za vensko trombembolijo", zgoraj), kar lahko povzroči delno ali popolno slepoto. V primeru znakov ali simptomov, kot so motnje vida, eksoftalmus, diplopija, papiledem ali spremembe na žilju mrežnice, je treba uporabo zdravila Lindynette opustiti in nemudoma odkriti vzrok.

### Krvni tlak

Pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, so poročali o zvišanju krvnega tlaka.

Pri ženskah s hipertenzijo, hipertenzijo v anamnezi ali boleznimi, ki so povezane s hipertenzijo (vključno z nekaterimi boleznimi ledvic), bo morda treba dati prednost drugi metodi kontracepcije. Pri uporabi zdravila Lindynette v takšnih primerih je priporočen skrben nadzor. V primeru pomembnega zvišanja krvnega tlaka je treba uporabo zdravila Lindynette ukiniti.

Pri ženskah s hudo hipertenzijo je uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### Neoplazija/bolezni jeter

Uporaba kombiniranega hormonskega kontraceptiva je lahko v zelo redkih primerih povezana z jetrnim adenomom in v izjemno redkih primerih s hepatocelularnim karcinomom. Po predvidevanjih se tveganje povečuje s trajanjem uporabe kombiniranega hormonskega kontraceptiva. Zaradi izkrvavitve v trebušno votlino je ruptura jetrnega adenoma lahko smrtna.

Pojav holestaze med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov je verjetnejši pri ženskah z anamnezo holestaze zaradi uporabe kombiniranega hormonskega kontraceptiva ali ženskah z anamnezo holestaze med nosečnostjo. Takšne ženske je treba med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov skrbno nadzorovati. V primeru ponovitve je treba uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov opustiti.

Pri jemanju kombiniranih hormonskih kontraceptivov so poročali o okvarah jeter. Zgodnje odkritje z zdravili povezanih okvar jeter lahko ob prekinitvi jemanja zmanjša resnost hepatotoksičnosti. V primeru odkritja okvare jeter morajo bolnice prenehati jemati kombinirane hormonske kontraceptive, začeti uporabljati nehormonsko obliko kontracepcije in se posvetovati s svojim zdravnikom.

V primeru akutnih ali kroničnih motenj delovanja jeter morajo uporabnice prekiniti jemanje kombiniranih hormonskih kontraceptivov, dokler se delovanje jeter ne normalizira.

### Depresija

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Ženske z depresijo v anamnezi je treba med uporabo zdravila Lindynette skrbno nadzirati in zdravilo v primeru hude ponovitve depresije ukiniti. Ženske, ki med uporabo zdravila Lindynette postanejo močno depresivne, morajo zdravilo nehati jemati in morajo uporabljati alternativno metodo kontracepcije, da bi se tako ugotovila morebitna povezava med simptomi in uporabo zdravila.

### Migrena/glavobol

V primeru pojava ali poslabšanja migrene ali pojava ponavljajočega se, dlje časa trajajočega ali hudega glavobola je treba uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov opustiti in odkriti vzrok.

Pri ženskah, ki imajo migreno (še posebej migreno z avro) in uporabljajo kombinirani hormonski kontraceptiv, je tveganje za kap lahko večje (glejte tudi "Dejavniki tveganja za ATE" zgoraj).

### Bolezni imunskega sistema

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

### Vpliv na presnovo ogljikovih hidratov in lipidov

Pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, so poročali o moteni toleranci za glukozo. Ženske z moteno toleranco za glukozo ali s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, je treba skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.3).

Pri manjšem številu žensk se lahko med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov pojavijo spremembe lipidov. Pri ženskah z nenadzorovano dislipidemijo je treba razmisliti o uporabi nehormonskih metod kontracepcije. Pri manjšem številu žensk se lahko med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov pojavi persistentna hipertrigliceridemija. Povečanje plazemskih trigliceridov lahko povzroči pankreatitis in druge zaplete.

Estrogeni povečajo vrednosti serumskih lipoproteinov velike gostote (HDL-holesterol), medtem ko so pri številnih gestagenih poročali o zmanjšanju vrednosti serumskega HDL-holesterola. Nekateri gestageni lahko povečajo vrednosti lipoproteinov majhne gostote (LDL) in lahko otežijo nadziranje hiperlipidemij. Celokupni učinek kombiniranega hormonskega kontraceptiva je tako odvisen od ravnotežja med odmerki

estrogena in gestagena in vrste ter absolutne količine gestagenov v kontraceptivu. Pri izbiri kombiniranega hormonskega kontraceptiva je treba razmisliti o količini obeh hormonov.

Ženske, ki se zdravijo zaradi hiperlipidemij, je treba med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov skrbno nadzirati.

#### Genitalne krvavitve

Možno je, da se pri nekaterih ženskah med obdobjem brez jemanja tablet odtegnitvena krvavitev ne pojavi. Če pred prvim izostankom odtegnitvene krvavitve ženska kombiniranih hormonskih kontraceptivov ni jemala v skladu z navodili, ali če sta izostali dve zaporedni odtegnitveni krvavitvi, mora do izključitve možne nosečnosti uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov opustiti in uporabljati nehormonsko metodo kontracepcije.

Med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, še posebej med prvimi tremi meseci, se lahko pojavijo vmesne krvavitve/krvavi madeži. Če krvavitve vztrajajo ali se ponavljajo, je treba razmisliti o nehormonskih vzrokih in izvesti ustrezne diagnostične postopke. Če je bila patologija izključena, se bo težava morda odpravila z nadaljnjo uporabo zdravila Lindynette ali z zamenjavo z drugim ustreznim zdravilom.

Pri nekaterih ženskah se lahko po uporabi kombiniranih hormonskih kontraceptivov pojavi amenoreja (lahko z anovulacijo) ali oligomenoreja, še posebej če je takšno stanje že obstajalo.

#### **Zdravniški pregled/posvet**

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Lindynette ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Lindynette v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Če je bila ženska spolno aktivna ali če je to drugače indicirano, je treba odvzeti bris materničnega vratu (Papanicolaou ali PAP test).

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zaradi driske in/ali bruhanja se lahko zmanjša absorpcija hormonov in posledično se zmanjšajo serumske koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### *Pomožne snovi*

To zdravilo vsebuje laktozo in saharozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze, intoleranco za fruktozo ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Opomba: Da bi ugotovili možne interakcije, se je treba seznaniti s podatki o predpisovanju zdravil, ki se uporabljajo sočasno.

## Učinki drugih zdravil na zdravilo Lindynette

Do interakcij lahko pride z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime, kar ima lahko za posledico hitrejšo odstranjevanje spolnih hormonov iz obtoka, to pa lahko privede do vmesne krvavitve in/ali neučinkovite kontracepcije.

### *Ukrepi*

Indukcijo encimov je možno opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejšo indukcijo encimov se običajno opazi v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

### *Kratkotrajno zdravljenje*

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov začasno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali kakšno drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja s temi zdravili in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi. Če sočasno zdravljenje traja tudi po koncu uporabe tablet iz ene škatle kombiniranih peroralnih kontraceptivov, je treba z uporabo naslednje škatle začeti takoj; brez običajnega obdobja brez uporabe tablet.

### *Dolgotrajno zdravljenje*

Pri ženskah, ki so dolgotrajno zdravljene z zdravili, ki inducirajo encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske metode kontracepcije.

V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

*Snovi, ki povečajo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšana učinkovitosti kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov), na primer:*

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, fenilbutazon, deksametazon, rifampicin, rifabutin in zdravila za zdravljenje HIV ritonavir, nevirapin in efavirenz, ter morda tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid, modafinil in pripravki naravnega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### *Snovi z različnimi vplivi na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov*

Pri sočasni uporabi skupaj s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi lahko številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, vključno s kombinacijami zaviralcev HCV, povečajo ali zmanjšajo koncentracije estrogena ali progesterinov v plazmi. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Zaradi tega se je treba seznaniti s podatki o predpisovanju sočasno uporabljenih zdravil za zdravljenje HIV/HCV, da bi prepoznali potencialne interakcije in z njimi povezana priporočila. V primeru kakršnih koli dvomov, mora ženska, ki se zdravi z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, dodatno uporabljati še pregradno metodo kontracepcije.

Drugi primeri učinkovin, ki lahko zmanjšajo koncentracijo etinilestradiola v serumu:

Katera koli učinkovina, ki skrajša čas prehoda skozi prebavila in posledično zmanjša absorpcijo (npr. odvajala).

Primeri učinkovin, ki lahko povečajo koncentracijo etinilestradiola v serumu:

- atorvastatin
- kompetitivni zaviralci za sulfatacijo v steni želodca ali črevesa kot sta askorbinska kislina (vitamin C) in paracetamol
- učinkovine, ki zavrejo izoencime citokroma P 450 3A4 kot so indinavir, flukonazol in troleandomicin

## Učinki zdravila Lindynette na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih učinkovin. Zato se lahko koncentracije v plazmi in tkivu bodisi povečajo (npr. ciklosporin, teofilin, kortikosteroidi) ali zmanjšajo (npr. lamotrigin).

#### Druge oblike interakcij

Troleandomicin lahko poveča tveganje za pojav intrahepatične holestaze med sočasno uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov.

Pri bolnicah, ki se zdravijo s flunarizinom, so poročali, da uporaba peroralnih kontraceptivov poveča tveganje za galaktorejo.

#### *Vpliv na parametre laboratorijskih preiskav*

Uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov lahko povzroči določene fiziološke spremembe, ki lahko vplivajo na izvide določenih laboratorijskih preiskavah, kot so:

- biokemični parametri delovanja jeter (vključno z zmanjšanjem bilirubina in alkalne fosfataze), delovanja ščitnice (povečan celokupni T3 in T4 zaradi povečanja TBG (thyroxin-binding globulin - globulin, ki veže tiroksin), privzem prostega T3 s smolami je zmanjšan), delovanja nadledvičnih žlez (povečan kortizol v plazmi, povečan globulin, ki veže kortizol, zmanjšanje dehidroepiandrosteronsulfata (DHEAS)) in delovanja ledvic (povečan kreatinin v plazmi in kreatininski očistek);
- ravni (prenašalnih) proteinov v plazmi, kot je globulin, ki veže kortikosteroide in frakcije lipidov/lipoproteinov;
- parametre metabolizma ogljikovih hidratov;
- parametre koagulacije in fibrinolize;
- nižje ravni folata v serumu.

Spremembe običajno ostanejo znotraj meje normalnih laboratorijskih vrednosti.

#### Farmakodinamične interakcije

Med kliničnimi preskušanji pri bolnikih, zdravljenih zaradi okužb z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ali brez ribavirina, so se zvišanja transaminaze (ALT), višje od 5-kratne zgornje meje normale vrednosti (ULN), pojavila pogosteje pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC).

Poleg tega so tudi pri bolnikih, zdravljenih z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, opazili zvišanje ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami zdravil, morajo zato uporabnice zdravila Lindynette preiti na alternativno metodo kontracepcije (npr. kontracepcijo, ki vsebuje le progestagen, ali nehormonske metode). Zdravilo Lindynette se lahko začne ponovno jemati 2 tedna po končanem zdravljenju s temi kombinacijami zdravil.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Pred začetkom uporabe zdravila Lindynette je treba izključiti nosečnost. Če ženska zanosi med uporabo zdravila Lindynette, mora nadaljnje jemanje zdravila Lindynette nemudoma opustiti. Ni trdnih dokazov, ki bi kazali, da estrogen in gestagen v CHC škodljivo delujeta na razvoj otroka, če je do zanositve nenamerno prišlo med uporabo CHC (glejte tudi poglavje 4.3).

Pri ponovni uvedbi zdravila Lindynette je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Dojenje

V mleku doječih mater so odkrili manjše količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Poročali so o redkih neželenih učinkih na otroka, vključno z zlatenico in povečanjem dojk. Kombinirani hormonski kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo.

Uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov na splošno ni priporočljiva, dokler doječa mati otroka popolnoma ne odstavi (glede uporabe po porodu glejte tudi poglavje 4.4 "Dejavniki tveganja za VTE").

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lindynette nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na kategorije pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov je povezana s povečanim tveganjem za:

- arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke (glejte poglavje 4.4 -);
- cervikalno intraepitelijsko neoplazijo in raka materničnega vratu;
- odkritje raka dojke;
- benigne jetrne tumorje (žariščna nodularna hiperplazija, jetrni adenom).

##### Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: vaginitis, vključno s kandidozo.

##### Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Zelo redki: hepatocelularni karcinom.

##### Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri urtikarije in angioedema ter hudimi reakcijami z respiratornimi in cirkulacijskimi simptomi.

Zelo redki: poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa.

Neznana pogostnost: poslabšanje simptomov dednega in pridobljenega angioedema.

##### Presnovne in prehranske motnje

Občasni: spremembe apetita (povečanje ali zmanjšanje).

Redki: motena toleranca za glukozo.

Zelo redki: poslabšanje porfirije.

##### Psihiatrične motnje

Pogosti: spremembe razpoloženja, vključno z depresijo; spremembe libida.

##### Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol, vključno z migreno.

Pogosti: živčnost in omotica.

Zelo redki: poslabšanje horee.

##### Očesne bolezni

Redki: neprenašanje kontaktnih leč.

Zelo redki: optični nevritis\* in tromboza žilja mrežnice.

##### Žilne bolezni

Redki: venska trombembolija\*\*, arterijska trombembolija\*\*

Zelo redki: poslabšanje krčnih žil.

##### Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bruhanje in abdominalna bolečina.  
Občasni: abdominalni krči in napihnjenost.  
Zelo redki: pankreatitis, ishemični kolitis.  
Neznana pogostnost: vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis)

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: holestatska zlatenica.  
Zelo redki: bolezni žolčnika, vključno z žolčnimi kamni\*\*\*.  
Neznana pogostnost: okvare jeter (hepatitis, nenormalno delovanje jeter).

#### Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne.  
Občasni: izpuščaj, kloazma (melazma), ki je lahko trdovratna, hirzutizem in alopecija.  
Redki: nodozni eritem.  
Zelo redki: multififormni eritem.

#### Bolezni sečil

Zelo redki: hemolitično-uremični sindrom.

#### Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: vmesne krvavitve/krvavi madeži.  
Pogosti: bolečina, občutljivost in povečanje dojk, sekrecija iz dojk, dismenoreja, spremembe jakosti menstrualne krvavitve, spremembe ektropija in sekrecije cerviksa ter amenoreja.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: zastajanje tekočine/edem.

#### Preiskave

Pogosti: spremembe telesne mase (povečanje ali zmanjšanje).  
Občasni: zvišanje krvnega tlaka, spremembe vrednosti serumskih lipidov, vključno s hipertrigliceridemijo.  
Redki: zmanjšanje vrednosti serumskih folatov\*\*\*\*.

\* Optični nevritis lahko povzroči delno ali popolno slepoto.

\*\*Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

\*\*\* Kombinirani hormonski kontraceptivi lahko poslabšajo obstoječe bolezni žolčnika. Pri predhodno asimptomatskih ženskah lahko pospešijo razvoj teh bolezni.

\*\*\*\* Zaradi uporabe kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjšajo vrednosti folatov v serumu. To je lahko klinično pomembno, kadar ženska zanosi kmalu po prenehanju jemanja kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstev.

#### *Interakcije*

Interakcije med peroralnimi kontraceptivi in drugimi zdravili (induktorji encimov) lahko povzročijo vmesne krvavitve in/ali odpoved zanesljivosti kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.5).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi prevelikega odmerjanja hormonskih kontraceptivov pri odraslih in otrocih lahko vključujejo navzeo, bruhanje, občutljivost dojk, omotico, abdominalno bolečino in zaspanost/utrujenost. Pri ženskah se lahko pojavi odtegnitvena krvavitev. Specifičnega antidota ni. Če je zaradi prevelikega odmerjanja potrebno zdravljenje, je zdravljenje simptomatsko.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, Gestageni in estrogeni, enofazna zdravila, oznaka ATC: G03AA10.

##### Mehanizem delovanja

Zdravilo Lindynette deluje tako, da zavira izločanje gonadotropinov. Osnovni mehanizem njegovega delovanja je inhibicija ovulacije, povzroča pa tudi spremembe cervikalne sluzi (kar oteži vstop sperme v maternico) in spremembe endometrija (kar zmanjšuje verjetnost ugnezdenja).

Pri doslednem in pravilnem jemanju je verjetnost neučinkovitega delovanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov 0,1 % na leto. Pri običajnem jemanju pa je verjetnost neučinkovitega delovanja 5 % za vse peroralne kontraceptive. Učinkovitost večine kontracepcijskih metod je odvisna od njihove pravilne uporabe. Neučinkovitost delovanja je bolj verjetna v primeru izpuščenih odmerkov.

V nadaljevanju navedene nekontracepcijske koristi uporabe kombiniranih hormonskih kontraceptivov so podprte z obsežnimi epidemiološkimi študijami, v katerih so večinoma uporabljali kombinirane hormonske kontraceptive v odmerkih, večjih od 35 mikrogramov etinilestradiola ali 50 mikrogramov mestranola.

##### Vplivi na menstruacijo:

- rednejši menstruacijski ciklusi;
- manjša izguba krvi in manjša pojavnost anemije zaradi pomanjkanja železa;
- manjša pojavnost dismenoreje.

##### Vplivi, povezani z inhibicijo ovulacije:

- manjša pojavnost funkcionalnih ovarijskih cist;
- manjša pojavnost ektopičnih nosečnosti.

##### Druge nekontracepcijske koristi:

- manjša pojavnost fibroadenomov in fibrocistične bolezni dojk;
- manjša pojavnost akutne medenične vnetne bolezni;
- manjša pojavnost raka endometrija;
- manjša pojavnost raka jajčnikov;
- izboljšanje aken.



## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Gestoden*

#### Absorpcija

Absorpcija gestodena iz prebavil je hitra in popolna. Presnova prvega prehoda je minimalna, biološka uporabnost peroralnega odmerka pa skoraj popolna (99-odstotna). Največje serumske koncentracije doseže približno v 1 uri po enkratnem peroralnem odmerku.

#### Porazdelitev

V serumu se gestoden v glavnem (50-70 %) veže na vezalni globulin za spolne hormone (SHBG - sex hormone binding globulin) in v manjšem obsegu tudi na albumine. V prosti obliki je prisotna le manjša količina (1-2 %) gestodena. Spojina ima še posebej veliko afiniteto za vezavo na SHBG. Pri ponavljajočih se odmerkih se gestoden kopiči v plazmi, stanje dinamičnega ravnovesja pa doseže v drugi polovici cikla jemanja.

#### Biotransformacija

Gestoden se popolnoma presnovi z redukcijo 3-keto skupine in  $\Delta$ -4 dvojne vezi ter s številnimi stopnjami hidroksilacije.

#### Izločanje

##### *Lindynette 0,075 mg /0,02 mg obložene tablete*

Serumske vrednosti gestodena se zmanjšujejo v dveh fazah. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih zdravila Lindynette se končni razpolovni čas gestodena zaradi z estrogenom povzročenega povečanja vrednosti SHBG podaljša na približno 20 do 28 ur. Velika afiniteta gestodena za vezavo na SHBG prispeva k povečanju vrednosti gestodena v plazmi in podaljšanju končnega razpolovnega časa. Presnovki gestodena se v večji meri izločijo z urinom kot z blatom.

##### *Lindynette 0,075 mg /0,03 mg obložene tablete*

Presnovki gestodena se v večji meri izločijo z urinom kot z blatom. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih je končna razpolovna doba gestodena približno 16 do 18 ur.

### *Etinilestradiol*

#### Absorpcija

Absorpcija etinilestradiola iz prebavil je hitra in popolna. Presnova prvega prehoda je obsežna. Srednja biološka uporabnost je približno 40 do 60-odstotna, med posamezniki pa obstajajo znatne razlike. Po enkratnem peroralnem odmerku so največje plazemske koncentracije etinilestradiola dosežene v 1 do 2 urah.

#### Porazdelitev

##### *Lindynette 0,075 mg /0,02 mg obložene tablete*

Etinilestradiol se v velikem obsegu veže na serumske albumine (98 %) in inducira povečanje serumskih koncentracij SHBG. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih se plazemske koncentracije etinilestradiola povečajo za približno 25-50 %. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici cikla jemanja.

##### *Lindynette 0,075 mg /0,03 mg obložene tablete*

Etinilestradiol se v velikem obsegu veže na serumske albumine (98 %) in inducira povečanje serumskih koncentracij SHBG. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih se plazemske koncentracije etinilestradiola povečajo za približno 30-50 %. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici cikla jemanja.

#### Biotransformacija

Etinilestradiol je podvržen predsistemski konjugaciji in enterohepatični cirkulaciji. V glavnem se presnavlja z aromatsko hidroksilacijo z encimi citokroma P450. Pri presnovi nastane veliko različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni v obliki prostih presnovkov ter v obliki konjugatov glukuronidov in sulfatov.

### Izločanje

Končna razpolovna doba etinilestradiola je približno 16 do 18 ur. Dispozicijska krivulja kaže, da se serumske koncentracije zmanjšujejo v dveh fazah. Presnovki se v večji meri izločajo z blatom kot z urinom.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Tveganje za človeka je bilo predhodno ovrednoteno s študijami toksičnosti na živalih. Študije so bile izvedene tako z vsako posamezno učinkovino, etinilestradiolom in gestodenom, kot s kombinacijo obeh.

Med študijami sistemske tolerance pri ponavljajočih se odmerkih niso odkrili učinkov, ki bi nakazovali nepričakovano tveganje za človeka.

Študije akutne toksičnosti ne kažejo tveganja za pojav akutnih neželenih učinkov pri nenamernem vnosu večkratnih dnevni kontracetpcijskih odmerkov.

Dolgotrajne študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so vrednotile možno tumorogeno delovanje, ne kažejo tumorogenega potenciala v primeru terapevtske uporabe pri ljudeh. Treba pa se je zavedati, da lahko spolni steroidi spodbujajo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Študije embriotoksičnosti in teratogenosti etinilestradiola in vrednotenje učinkov kombinacije na plodnost samcev in samic, fetalni razvoj, dojenje in sposobnost za razmnoževanje mladičev ne kažejo tveganja za pojav neželenih učinkov pri priporočeni uporabi zdravila pri človeku. V primeru nenamerne uporabe po zanositvi je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti.

*In vitro* in *in vivo* študije, izvedene z etinilestradiolom in gestodenom, ne kažejo na možnost mutagenega delovanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

natrijev kalcijev edetat  
magnezijev stearat (E 470b)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
povidon  
koruzni škrob  
laktoza monohidrat

#### Obloga tablete:

kinolinsko rumeno (E 104)  
povidon  
titanov dioksid (E 171)  
makrogol 6000  
smukec  
kalcijev karbonat (E 170)  
saharoza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatle z 21 ali 3 x 21 obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz aluminija in PVC/PVDC ali v pretisnih omotih iz aluminija in PVC/PVDC z aluminijastim omotom.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
H-1103 Budimpešta  
Madžarska

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/00924/001-002 (Lindynette 0,075 mg/0,02 mg obložene tablete)

H/04/00924/003-004 (Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete)

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 30. 4. 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 12. 2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

31. 1. 2023