

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Lindynette 0,075 mg /0,02 mg obložene tablete  
Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Lindynette 0,075 mg/0,02 mg obložene tablete*  
Jedna obložena tableta sadrži 75 µg gestodena i 20 µg etinilestradiola.

*Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete*  
Jedna obložena tableta sadrži 75 µg gestodena i 30 µg etinilestradiola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

*Lindynette 0,075 mg/0,02 mg obložene tablete*  
Jedna obložena tableta sadrži 37,165 mg laktoza hidrata i 19,66 mg saharoze.

*Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete*  
Jedna obložena tableta sadrži 37,155 mg laktoza hidrata i 19,66 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

*Lindynette 0,075 mg/0,02 mg obložene tablete*  
Blijedo žute, okrugle, bikonveksne obložene tablete, promjera 5,1 do 6,1 mm, bez ureza.

*Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete*  
Žute, okrugle, bikonveksne obložene tablete, promjera 5,1 do 6,1 mm, bez ureza.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Hormonska oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Lindynette treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Lindynette u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

*Doziranje*

Obložene tablete se moraju uzimati prema redosljednom navedenom na pakiranju svaki dan u otprilike isto vrijeme. Dnevno se uzima jedna tableta tijekom 21 uzastopnog dana. Sa sljedećim pakiranjem se počinje nakon sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta tijekom kojeg obično dolazi do krvarenja. Krvarenje obično počinje drugog ili trećeg dana nakon posljednje uzete tablete te ne mora biti završeno prije početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja.

#### Kako započeti s uzimanjem Lindynette

*Prvi ciklus liječenja - ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi u prošlom mjesecu*

S uzimanjem tableta se mora početi prvoga dana ženinog prirodnog ciklusa (tj. prvoga dana ženinog menstrualnog krvarenja). Prihvatljivo je započeti uzimanjem tableta i 2. do 5. dana ciklusa, ali u tom slučaju preporučuje se primjena dodatne komplementarne metode kontracepcije prvih 7 dana uzimanja tableta. Primjenjuje se jedna tableta dnevno kroz 21 dan.

*Prelazak s kombiniranog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv/KOK, vaginalni prsten ili transdermalni flaster) na Lindynette*

Preporučljivo je da žena počne uzimati Lindynette dan nakon uzimanja posljednje aktivne tablete iz prethodnog pakiranja kontraceptivnih tableta ili najkasnije dan nakon perioda bez uzimanja tableta prethodnog ciklusa.

U slučaju primjene vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, najbolje je da žena započne s uzimanjem Lindynette tableta na dan njihovog uklanjanja ili najkasnije u predviđeno vrijeme njihove iduće aplikacije.

*Prelazak s metoda koje koriste samo progestagen (tablete koje sadrže samo progestagen, injekcija, implantat) ili s intrauterinog sustava koji otpušta progestagen (IUS)*

Žena može prijeći bilo koji dan s tableta koje sadrže samo progestagen (*progestogen-only pills/POP*). Prvu tabletu treba uzeti dan nakon bilo koje tablete iz pakiranja tableta koja sadrže samo progestagen. Kod prelaska s implantata ili IUS-a, s uzimanjem Lindynette treba započeti na dan odstranjivanja implantata. Kod prelaska s injekcijom, s uzimanjem Lindynette treba započeti u predviđeno vrijeme primjene sljedeće injekcije. U svim tim slučajevima ženi se savjetuje i primjena komplementarne metode kontracepcije tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta.

*Nakon pobačaja u prvom tromjesečju*

S uzimanjem Lindynette se može početi odmah, dodatna metoda kontracepcije nije potrebna.

*Nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju*

Ženama treba savjetovati da s uzimanjem tableta započnu od 21. do 28. dana nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju zbog povećanog rizika od tromboembolija u tom periodu. Ako započne kasnije, ženi treba savjetovati primjenu komplementarne metode kontracepcije (npr. metodu mehaničke zapreke) tijekom prvih 7 dana. Međutim, ako je već došlo do spolnog odnosa, prije primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva treba isključiti trudnoću ili žena treba pričekati prvu mjesečnicu.

*Za žene koje doje vidjeti dio 4.6.*

*Propuštene tablete*

Ako žena zakasni s uzimanjem tablete manje od 12 sati, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti propuštenu tabletu čim se sjeti, i nastaviti s uzimanjem ostalih tableta kao i obično.

Ako žena zakasni s uzimanjem tablete više od 12 sati, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Sljedeća dva pravila mogu pomoći u postupanju u slučaju propuštenih tableta.

1. Uzimanje tableta nikad ne smije biti prekinuto dulje od 7 dana.
2. Potrebno je 7 dana neprekinutog uzimanja tableta kako bi se postigla primjerena supresija osi hipotalamus-hipofiza-jajnici.

Prema tome, u svakodnevnoj praksi se može dati sljedeći savjet:

#### Prvi tjedan

Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje 2 tablete u isto vrijeme. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Istovremeno treba primjenjivati metodu zapreke, tj. kondom, tijekom sljedećih 7 dana. Ukoliko je došlo do spolnog odnosa u prethodnih 7 dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Što je više propuštenih tableta u danima bližim razdoblju stanke u uzimanju tableta, veći je i rizik od trudnoće.

#### Drugi tjedan

Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje 2 tablete u isto vrijeme. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Ako je žena pravilno uzimala tablete kroz 7 dana prije propuštene tablete, nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije. Međutim, ako to nije bilo tako, ili je propušteno uzimanje više od 1 tablete, ženi treba savjetovati primjenu druge metode kontracepcije sljedećih 7 dana.

#### Treći tjedan

Rizik od smanjenja zaštite je neizbježan zbog predstojećeg razdoblja neuzimanja tableta. Međutim, smanjenje kontracepcijske zaštite može se spriječiti prilagodbom uzimanja tableta. Zbog toga nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz uvjet da su tablete uzimane pravilno tijekom 7 dana koji su prethodili propuštenoj tableti, ako se slijedi bilo koja od sljedeće dvije opcije. Ako to nije bilo tako, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu od ove dvije opcije, te da istovremeno primjenjuje i drugu metodu kontracepcije u sljedećih 7 dana.

- Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje 2 tablete u isto vrijeme. Nakon toga nastavlja s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon uzimanja posljednje tablete trenutno korištenog pakiranja, što znači da nema razmaka između pakiranja. U žene vjerojatno neće nastupiti menstruacija dok se ne potroši drugo pakiranje, ali može se pojaviti točkasto ili prijelomno krvarenje u dane uzimanja tableta.
- Ženi se također može savjetovati da prekine uzimanje tableta iz trenutno korištenog pakiranja. Tada treba slijediti razdoblje od 7 dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je propušteno uzimanje tablete, te nakon toga nastaviti s novim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti tablete, a nakon toga nema menstruaciju u prvom razdoblju neuzimanja tableta, treba razmotriti mogućnost trudnoće.

#### *Što učiniti u slučaju povraćanja/proljeva*

Povraćanje i proljev mogu smanjiti učinkovitost oralne kontracepcije smanjujući potpunu apsorpciju lijeka. Potrebno je primijeniti dodatne metode kontracepcije.

Ukoliko dođe do povraćanja tri do četiri sata nakon uzimanja tablete, potrebno je uzeti novu tabletu što je prije moguće, odnosno najkasnije unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja tablete. Ukoliko je prošlo više od 12 sati, može se primijeniti savjet dan u odjeljku *Propuštene tablete*. Ako žena ne želi mijenjati redovit raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugoga pakiranja.

Treba razmotriti druge opcije kontracepcije ukoliko se očekuje da će probavne smetnje potrajati dulje.

#### ***Dodatni podaci o posebnim populacijama***

##### *Djeca i adolescenti*

Lindynette je indiciran samo nakon menarhe.

### *Starija populacija*

Nije primjenjivo. Lindynette nije indiciran nakon menopauze.

### *Korisnice s oštećenjem funkcije jetre*

Lindynette je kontraindiciran u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre. Vidjeti također dio 4.3. Kontraindikacije.

### *Korisnice s oštećenjem funkcije bubrega*

Nisu rađena ispitivanja s Lindynette u korisnica s oštećenjem bubrežne funkcije. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu promjene načina korištenja u ovoj populaciji korisnica.

### *Način primjene*

Kroz usta.

Tabletu je potrebno progutati cijelu, s nešto tekućine ukoliko je to potrebno.

## **4.3. Kontraindikacije**

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se koristiti u sljedećim stanjima. Ukoliko se bilo koje od stanja javi prvi put tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva, uključujući Lindynette, lijek treba odmah prestati uzimati.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija – trenutno prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u anamnezi (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
  - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4.)
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.)
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija – prisutna arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
  - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar ili prodromalno stanje u anamnezi (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant)
  - Migrene sa žarišnim neurološkim simptomima u anamnezi
  - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.) ili prisutnost jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
    - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
    - teška hipertenzija
    - teška dislipoproteinemija
- postojeći pankreatitis ili pankreatitis u anamnezi ako je povezan s teškom hipertrigliceridemijom
- teška bolest jetre tako, dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija nisu vratile u normalu
- postojeći tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi
- dijagnosticirani maligni procesi na koje su utjecali spolni steroidi ili sumnja da oni postoje (npr. genitalnih organa ili dojki)
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- trudnoća ili sumnja na trudnoću

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Lyndynette s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja Lindynette, mora se uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3.) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4.). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s Lindynette u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

##### Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Lindynette.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od ovih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Lindynette.

- Cirkulatorni poremećaji

##### **Rizik od venske tromboembolije (VTE)**

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na nekorištenje lijeka. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što je Lindynette, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti tek nakon razgovora sa ženom, kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz Lindynette i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik, te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Također postoje određeni dokazi da je rizik povećan kada se KHK ponovno počne primjenjivati nakon stanke od 4 ili više tjedana.**

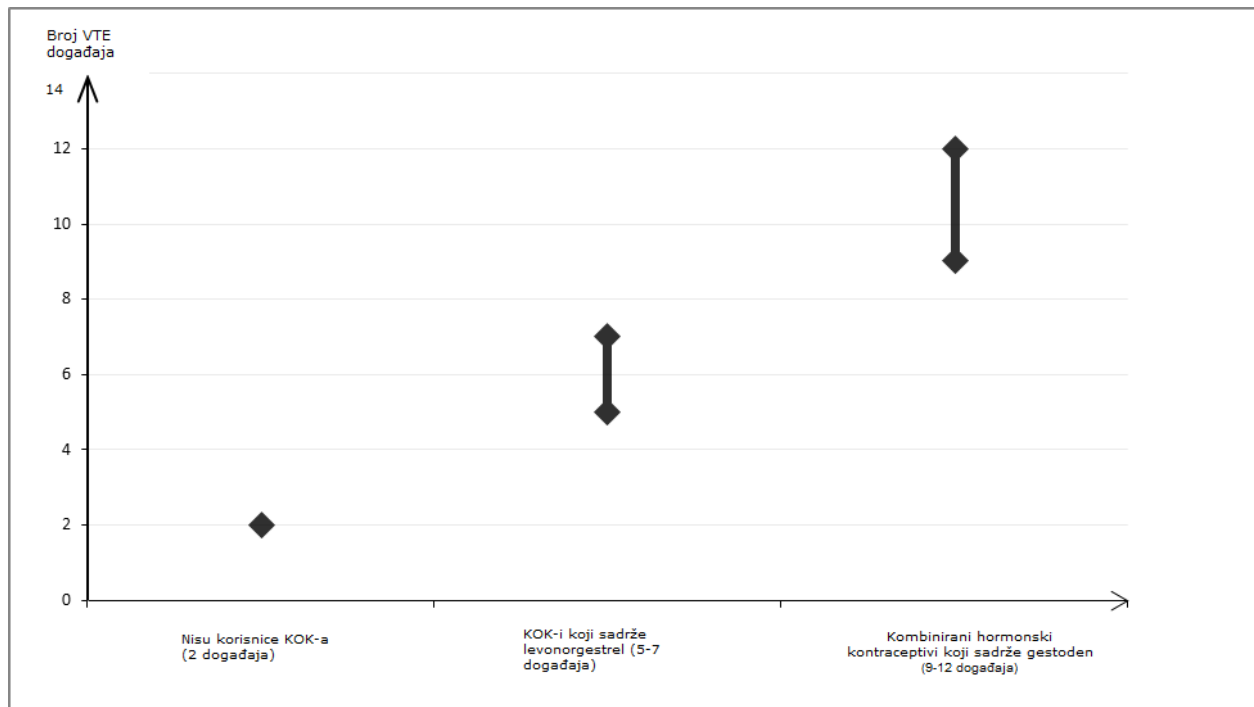
Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne koriste KHK i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procjenjuje se<sup>1</sup> da će od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži gestoden njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6<sup>2</sup> žena koje uzimaju KOK koji sadrži levonorgestrel.

U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2 % slučajeva.

**Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana**



<sup>1</sup> Navedene incidencije su procijenjene iz ukupnih podataka epidemioloških studija, uz primjenu relativnog rizika za različite lijekove u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel.

<sup>2</sup> Srednja točka raspona od 5-7 na 10,000 žena-godina, na osnovi relativnog rizika za KHK-e koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja od približno 2,3 do 3,6.

U korisnica KHK-a iznimno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

### **Čimbenici rizika za VTE**

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Lijek Lindynette je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3.).

**Tablica: Čimbenici rizika za VTE**

Čimbenik rizika	Napomena
-----------------	----------

Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma  Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena lijeka Lindynette nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6.).

### **Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. „nedostatak zraka”, „kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).



Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojenost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

### **Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)**

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar).

Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### **Čimbenici rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Lijek Lindynette je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3.). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3.).

**Tablica: Čimbenici rizika za ATE**

<b>Čimbenik rizika</b>	<b>Napomena</b>
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematodes.

### **Simptomi ATE**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;



- gubitak svijesti ili nesvjestica s ili bez napadaja.
- Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzan ili nepravilni otkucaji srca.

- Tumori

### **Karcinom cerviksa**

Najvažniji čimbenik rizika za nastanak karcinoma grlića maternice je perzistentna HPV infekcija (humani papilloma virus). Neke epidemiološke studije ukazale su na to da dugotrajna primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva može dodatno doprinijeti povećanju rizika za nastanak karcinoma grlića maternice, ali i dalje postoje nesuglasice o tome u kojoj se mjeri ta spoznaja može pripisati popratnim učincima, primjerice *screening*-om za karcinom grlića maternice te seksualnim ponašanjem uključujući primjenu mehaničke kontracepcije.

### **Karcinom dojke**

Meta-analiza 54 epidemiološke studije pokazala je blago povećanje relativnog rizika (RR = 1,24) od karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju KHK. Taj povećani rizik se postupno smanjuje tijekom 10 godina nakon prestanka primjene KHK. Kako je karcinom dojke relativno rijedak u žena mlađih od 40 godina, broj dodatnih slučajeva karcinoma dojke u sadašnjih ili donedavnih korisnica KHK-a je malen u usporedbi s ukupnim rizikom za karcinom dojke. Te studije ne pružaju dokaze uzročnosti. Opaženi uzorak povećanja rizika može nastati zbog ranije dijagnoze karcinoma u korisnica KHK-a, bioloških učinaka KHK-a ili kombinacije navedenog. Karcinom dojke dijagnosticiran u korisnica ima tendenciju manje kliničke uznapredovalosti od karcinoma dijagnosticiranog u ne-korisnica.

### **Neoplazme jetre**

U rijetkim slučajevima, u žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive su prijavljeni benigni tumori jetre, a još rjeđe, maligni tumori jetre. U izoliranim slučajevima, ti tumori su doveli do intraabdominalnih krvarenja koja su ugrožavala život. U slučaju pojave jakih bolova u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja kod žena koje uzimaju KHK, u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti mogućnost tumora jetre.

- Ostala stanja

### *Depresija*

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

### *Hipertigliceridemija*

Žene s hipertrigliceridemijom, ili s obiteljskom anamnezom hipertrigliceridemije, mogu imati povećani rizik od pankreatitisa za vrijeme uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK).

### *Arterijska hipertenzija*

Iako je blago povišenje krvnog tlaka prijavljeno u mnogih žena koje uzimaju KHK, klinički značajna povišenja krvnog tlaka su rijetka. Samo u tim rijetkim slučajevima opravdano je bez odlaganja prekinuti s uzimanjem kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Ako za vrijeme primjene KHK-a, u korisnice s od ranije postojećom hipertenzijom, konstantno povišene vrijednosti krvnog tlaka ili značajan porast krvnog tlaka ne reagiraju na odgovarajući način na antihipertenzivnu terapiju, uzimanje KHK-a se mora prekinuti. Ako se ocijeni primjerenim, primjena KHK-a se može nastaviti u slučaju postizanja normotenzivnih vrijednosti antihipertenzivnom terapijom.

#### *Angioedem*

U žena s nasljednim angioedemom, egzogeni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome angioedema.

#### *Poremećaji jetre*

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene KHK-a sve dok se markeri jetrene funkcije ne vrte u normalu. Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom koja se prethodno javila tijekom trudnoće ili za vrijeme prijašnje primjene spolnih steroida zahtijeva prekid primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

#### *Tolerancija glukoze/dijabetes*

Iako kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju glukoze, nema dokaza za potrebu mijenjanja terapijskog rasporeda u oboljelih od šećerne bolesti, kod primjene nisko doziranih kombiniranih hormonskih kontraceptiva (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, žene koje boluju od šećerne bolesti treba pomno nadzirati, osobito u ranoj fazi primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

#### *Ostalo*

Prilikom primjene KHK-a, kao i za vrijeme trudnoće, zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, međutim, dokazi o povezanosti s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva nisu uvjerljivi: žutica i/ili svrbež povezani s kolestazom, stvaranje žučnih kamenaca, porfirija, sustavni lupus eritematosus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva prijavljeno je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Sporadično se može javiti kloazma, osobito u žena s anamnezom kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju za vrijeme uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

#### **Smanjena djelotvornost**

Djelotvornost kombiniranih hormonskih kontraceptiva može biti smanjena u slučaju npr. propuštanja uzimanja tablete (vidjeti dio 4.2.), gastrointestinalnih poremećaja (vidjeti dio 4.2.), ili kod istodobne primjene drugih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

#### **Smanjena kontrola ciklusa**

Kod primjene svih kombiniranih hormonskih kontraceptiva može doći do pojave nepravilnog krvarenja (točkasto ili probojno krvarenje), osobito tijekom prvih mjeseci primjene. Zbog toga procjena bilo kojeg nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od približno tri ciklusa.

Ako nepravilnosti u krvarenju potraju ili se pojave nakon prethodno urednih ciklusa, treba razmotriti nehormonske uzroke, a indicirane su i odgovarajuće dijagnostičke mjere radi isključivanja maligniteta ili trudnoće. To može uključivati kiretažu.

U pojedinih žena prijelomno krvarenje možda neće nastupiti tijekom razdoblja bez uzimanja tableta. Ako je kombinirani hormonski kontraceptiv uziman u skladu s preporukama opisanim u dijelu 4.2, nije vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako kombinirani hormonski kontraceptiv nije uziman u skladu s tim preporukama prije prvog propuštenog prijelomnog krvarenja ili ako su propuštena dva prijelomna krvarenja, prije nastavka primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva mora se isključiti trudnoća.

#### **Povišene vrijednosti ALT a**

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega), povišena vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće bilježila u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

*Lindynette 0,075 mg/0,02 mg obložene tablete* sadrže 37,165 mg laktoza hidrata po tableti, a *Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete* sadrže 37,155 mg laktoza hidrata po tableti. Korisnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek..

*Lindynette 0,075 mg/0,02 mg obložene tablete* i *Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete* sadrže 19,66 mg saharoze po tableti.

Korisnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Napomena: Treba pročitati Sažetak opisa svojstava lijekova u istodobnoj primjeni kako bi se utvrdile moguće interakcije.

##### Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega) može povećati rizik od povišenih vrijednosti ALT a (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Stoga korisnice lijeka Lindynette moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenom kombinacijom lijekova. Lindynette se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimom.

##### Farmakokinetičke interakcije

##### ***Učinci drugih lijekova na Lindynette***

Moguće su interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomske enzime, koje mogu povećati klirens spolnih hormona te dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

##### **Zbrinjavanje**

Indukcija enzima primjetna je već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima obično nastupa unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, indukcija enzima može se održati tijekom razdoblja od približno 4 tjedna.

##### **Kratkoročno liječenje**

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju uz KOK privremeno koristiti i mehaničku kontracepciju ili neku drugu metodu kontracepcije. Mehanička kontracepcija mora se koristiti cijelo vrijeme tijekom istodobne primjene lijeka i još 28 dana po prestanku njegove primjene.

Ako liječenje traje i nakon uzimanja posljednje tablete iz pakiranja KOK a, tablete iz sljedećeg pakiranja KOK a treba početi uzimati odmah nakon posljednje tablete iz prethodnog pakiranja, bez uobičajenog intervala bez tableta.

#### Dugoročno liječenje

U žena koje se dugoročno liječe lijekovima koji induciraju enzime preporučuje se korištenje još jedne pouzdane, nehormonske metode kontracepcije.

U literaturi su prijavljene sljedeće interakcije.

Lijekovi koji povećavaju klirens KOK a (smanjena djelotvornost KOK a zbog indukcije enzima), npr.: barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi za liječenje HIV infekcije ritonavir, nevirapin i efavirenz, a potencijalno i felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topirammat te pripravci koji sadrže biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Lijekovi s različitim učincima na klirens KOK a

Kada se primjenjuju istodobno s KOK ima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s inhibitorima HCV a, mogu povisiti ili sniziti plazmatske koncentracije estrogena ili progestina. Neto učinak tih promjena može u nekim slučajevima biti klinički značajan.

Stoga je potrebno pročitati Sažetke opisa svojstava istodobno primijenjenih lijekova za liječenje infekcije HIV om/HCV om kako bi se utvrdile moguće interakcije i sve s njima povezane preporuke. U slučaju bilo kakve sumnje, žene koje se liječe inhibitorom proteaze ili nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze trebale bi koristiti dodatnu mehaničku kontracepciju.

#### ***Učinci Lindynette na druge lijekove***

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam određenih lijekova. Sukladno tome, njihova koncentracija u plazmi i tkivu može se povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

#### ***Drugi oblici interakcija***

##### *Laboratorijski testovi*

Primjena kontraceptivnih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidne/lipoproteinske frakcije, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar referentnih laboratorijskih raspona.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### ***Trudnoća***

Tablete Lindynette nisu indicirane tijekom trudnoće.

Ako za vrijeme primjene Lindynette žena zatrudni, odmah se mora prekinuti s primjenom ovog lijeka (vidjeti dio 4.3.).

Većina epidemioloških ispitivanja nije otkrila ni porast rizika od porođajnih oštećenja u djece rođene od majki koje su uzimale kombinirane hormonske kontraceptive (KHK) prije trudnoće, niti teratogeni učinak kod nehotačnog uzimanja KHK-a tijekom rane trudnoće. Međutim, na osnovi hormonskog djelovanja djelatnih tvari, štetni učinak primjene lijeka u trudnica na embrio-fetalni razvoj se ne može u potpunosti isključiti.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene Lindynette (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

#### Dojenje

Hormonski kontraceptivi mogu utjecati na laktaciju jer mogu smanjiti količinu i promijeniti sastav majčinog mlijeka. Primjena hormonskih kontraceptiva se u pravilu ne preporučuje sve dok majka u potpunosti ne prestane dojit. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili njihovih metabolita mogu biti izlučene u mlijeku.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Utjecaj tableta Lindynette na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima je zanemariv ili ga nema.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju. Za više podataka o ozbiljnim nuspojavama, poput venske i arterijske tromboembolije, karcinoma cerviksa i dojke, te malignih tumora jetre, vidjeti dio 4.4.

Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva je povezana sa sljedećim nuspojavama:

Učestalost	<i>Vrlo često</i> ≥1/10	<i>Često</i> ≥1/100 do <1/10	<i>Manje često</i> ≥1/1000 do <1/100	<i>Rijetko</i> ≥1/10 000 do <1/1000	<i>Vrlo rijetko</i> <1/10 000	<i>Nepoznato</i> (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Ogranski sustav MedDRA</b>						
<b>Infekcije i infestacije</b>		vaginalna infekcija (uključujući kandidijazu)				
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>					hepatocelularni karcinom, adenom jetre	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				anafilaktičke/ anafilaktoidne reakcije (uključujući vrlo rijetke slučajeve urtikarije,	pogoršanje sindroma sustavnog lupus eritematozusa	

				angioedema i teške reakcije s respiratornim i cirkulatornim simptomima)		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	retencija tekućine		povećanje ili smanjenje apetita	poremećaj tolerancije glukoze	pogoršanje porfirije	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		promjene raspoloženja uključujući depresiju, promjene libida				
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja, uključujući migrene	razdražljivost, omaglica			pogoršanje koreje	
<b>Poremećaji oka</b>				nepodnošenje kontaktnih leća	optički neuritis*, retinalna vaskularna tromboza	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>				poremećaji uha		
<b>Krvožilni poremećaji</b>			hipertenzija	venska ili arterijska tromboembolija	varikozne vene	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		mučnina, povraćanje, abdominalna bol	grčevi u abdomenu, distenzija abdomena, proljev		pankreatitis, ishemični kolitis	upalna bolest crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis)
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				kolestatska žutica	poremećaji žučnog mjehura, uključujući kolelitijazu**	hepato-celularno oštećenje (npr. hepatitis, poremećaj funkcije jetre)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		akne	osip, kloazma (melazma) koja može perzistirati, hirsutizam, alopecija	eritema nodosum	eritema multiforme	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					hemolitičko-uremički sindrom	
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	metroragija	bol u dojka, osjetljivost dojki, povećanje dojki, sekrecija iz dojki, dismenoreja, menstrualni poremećaj, hipomenoreja,				

		promjene menstrualnog krvarenja, promjene u cervikalnoj ektopiji i sekreciji, amenoreja				
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		iritabilnost				
<b>Pretrage</b>		povećanje ili smanjenje tjelesne mase	porast krvnog tlaka, poremećaji lipida uključujući hipertrigliceridemiju	smanjenje folata u krvi <sup>***</sup>		

\* Optički neuritis može dovesti do djelomičnog ili potpunog gubitka vida.

\*\* Kombinirani hormonski kontraceptivi mogu pogoršati postojeću bolest žučnog mjehura i mogu ubrzati razvoj te bolesti u prethodno asimptomatskih žena.

\*\*\* Terapija kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) može sniziti razinu folata u serumu. To može biti klinički značajno ako žena zatrudni ubrzo nakon prestanka uzimanja KHK-a.

U žena koje koriste kombiniranu oralnu kontracepciju opisane su sljedeće ozbiljne nuspojave, o kojima se raspravlja u dijelu 4.4:

- venski tromboembolijski poremećaji
- arterijski tromboembolijski poremećaji
- cerebrovaskularni događaji
- hipertenzija
- hipertrigliceridemija
- promjene u toleranciji glukoze ili učinku na perifernu rezistenciju inzulina
- tumori jetre (benigni i maligni)
- poremećaji jetrene funkcije
- kloazma
- u žena s nasljednim angioedemom, egzogeni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome angioedema
- nastanak ili pogoršanje stanja za koja se ne može sa sigurnošću potvrditi da su povezana s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva: kolestatska žutica i/ili pruritus povezan s kolestazom; žučni kamenci; porfirija, sistemski lupus eritematozes, hemolitičko uremički sindrom; Sydenhamova korea, gestacijski herpes, otoskleroza povezana s gubitkom sluha, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, karcinom cerviksa maternice.

Učestalost dijagnoze raka dojke je vrlo blago povećana u korisnicima kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK). S obzirom da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, ovo povećanje je malo u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Kausalitet s primjenom KHK-a nije poznat. Za dodatne informacije, vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.

### *Interakcije*

Interakcije između oralnih kontraceptiva i drugih lijekova (induktora enzima) mogu dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije (vidjeti dio 4.5).



## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### 4.9 Predoziranje

Akutna intoksikacija visokim oralnim dozama ovog lijeka primijenjenim u djece nije dovela do ozbiljnih simptoma bolesti. Simptomi predoziranja oralnim kontraceptivom u odraslih i djece mogu uključivati mučninu, povraćanje, osjetljivost dojki, omaglicu, bol u trbuhu, pospanost/umor; u žena je moguće prijelomno krvarenje. Nema specifičnog antidota, a daljnje liječenje predoziranja, ako je potrebno, je usmjereno na simptome.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; Progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije  
ATK oznaka: G03AA10

#### Mehaizam djelovanja

Kontracepcijski učinak kombiniranih hormonskih kontraceptiva zasniva se na međudjelovanju različitih čimbenika, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene u cervikalnoj sekreciji.

#### Farmakodinamički učinci / klinička djelotvornost i sigurnost

Pearl indeks: 0,07 (promatrano 670 žena/19 095 ciklusa).

Osim zaštite od trudnoće, kombinirani hormonski kontraceptivi imaju i druga pozitivna svojstva, koja, uz negativna svojstva (vidjeti dio 4.4 „Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi” te „Nuspojave”), mogu biti korisna u odlučivanju o metodi kontracepcije. Ciklus je pravilniji, mjesečnica je često manje bolna i krvarenje je manje obilno. Posljednje se može očitovati u smanjenju učestalosti nedostatka željeza. Uz to, postoji dokaz o smanjenom riziku od nastanka karcinoma endometrija te jajnika. Nadalje, pokazalo se da više doze kombiniranih oralnih kontraceptiva (0,05 mg etinilestradiola) smanjuju postotak učestalosti nastanka cista na jajnicima, upalnih bolesti zdjelice, benignih bolesti dojki te vanmaternične trudnoće. Još treba potvrditi da li se to odnosi i na niskodozirane kombinirane hormonske kontraceptive.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Gestoden  
*Apsorpcija*

Oralno primijenjeni gestoden se brzo i potpuno apsorbira. Vršna koncentracija u serumu od približno 3,5 ng/ml postiže se približno 1 sat nakon jednokratne doze. Bioraspoloživost iznosi približno 99 %.

### *Distribucija*

Gestoden se veže na serumski albumin te uz globulin koji veže spolne hormone (SHBG – *sex hormone binding globulin*). Samo 1,3 % ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, 69 % specifično je vezano na SHBG. Povišenje globulina koji veže spolne hormone (SHBG) inducirano etinilestradiolom utječe na vezanje gestodena na proteine u serumu, što uzrokuje povišenje koncentracije frakcije vezane uz SHBG, te smanjenje koncentracije frakcije vezane uz albumin. Volumen distribucije gestodena je 0,7-1,4 l/kg.

### *Biotransformacija*

Gestoden se potpuno metabolizira poznatim putovima metabolizma steroida. Srednja brzina metaboličkog klirensa iz seruma iznosi 0,8-1,0 ml/min/kg. Kada se gestoden akutno davao zajedno s etinilestradiolom, nije nađena nikakva izravna interakcija.

### *Eliminacija*

Razine gestodena u serumu smanjuju se u dvije faze. Posljednja faza dispozicije obilježena je poluvremenom eliminacije od 12-20 sati. Izlučuju se samo metaboliti gestodena, s omjerom između urina i žuči od 6:4. Poluvrijeme ekskrecije metabolita iznosi približno 1 dan.

### *Stanje dinamičke ravnoteže*

Na farmakokinetiku gestodena utječu razine SHBG-a, koje se povećavaju do približno tri puta prilikom istodobne primjene s etinilestradiolom. Nakon svakodnevnog uzimanja, serumske razine se povećavaju približno tri do četiri puta i postižu razinu u ravnotežnom stanju tijekom druge polovice terapijskog ciklusa.

### **Etinilestradiol**

#### *Apsorpcija*

Oralno primijenjen etinilestradiol brzo se i potpuno apsorbira. Vrhunac koncentracije u serumu od 30-80 pg/ml doseže se unutar 1-2 sata. Tijekom apsorpcije i prvim prolazom kroz jetru etinilestradiol se u znatnoj mjeri metabolizira, što rezultira prosječnom oralnom bioraspoloživosti od otprilike 45 % sa značajnim međupojedinačnim razlikama od otprilike 20–65 %.

#### *Distribucija*

Etinilestradiol se u velikoj mjeri i nespecifično veže na serumski albumin (približno 98 %) i dovodi do porasta serumske koncentracije SHBG. Ustanovljen je prividni volumen distribucije od 2,8–18,0 l/kg.

#### *Biotransformacija*

Etinilestradiol se prvenstveno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, međutim stvaraju se i brojni hidroksilirani i metilirani metaboliti, koji su prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati s glukuronidima i sulfatima. Brzina metaboličkog klirensa iznosi 2,3–13,0 ml/min/kg.

#### *Eliminacija*

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dva stupnja eliminacije koji su karakterizirani poluvremenom eliminacije od otprilike 1 sat, odnosno 10–24 sata. Nepromijenjeni lijek se ne izlučuje, a metaboliti etinilestradiola izlučuju se putem urina i žuči u omjeru 4 naprama 6. Poluvrijeme eliminacije metabolita je otprilike 1 dan.

#### *Stanje dinamičke ravnoteže*

U skladu s promjenjivim poluvremenom eliminacije krajnjeg stupnja eliminacije iz seruma te svakodnevnim unosom, razine stanja dinamičke ravnoteže etinilestradiola u serumu dostižu se nakon 3-7 dana te su 20% više od razine postignute nakon jednokratne doze.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude, što se temelji na konvencionalnim istraživanjima ponovljenih doza toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala te toksičnosti za reprodukciju. Ipak, valja imati na umu da spolni steroidi mogu potaknuti rast određenih tkiva i tumora koji ovise o hormonima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

Natrijev kalcijev edetat  
Magnezijev stearat  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Povidon  
Kukuruzni škrob  
Laktoza hidrat

#### Ovojnica tablete:

Quinoline Yellow (E104)  
Povidon  
Titanijev dioksid (E171)  
Makrogol 6000  
Talk  
Kalcijev karbonat  
Saharoza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

21 (1x21) obložena tableta u PVC/PVDC//Al blister pakiranju

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.  
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budimpešta, Mađarska

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lindynette 0,075 mg/0,02 mg obložene tablete: HR-H-588819058

Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete: HR-H-657212311

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13.10.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. kolovoza 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17. kolovoza 2020.