

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lindynette® 20, 75 mikrograma/20 mikrograma, obložene tablete

INN: gestoden/etinilestradiol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži 75 mikrograma gestodena i 20 mikrograma etinilestradiola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 37,165 mg laktoze, monohidrat i 19,66 mg saharoze.
Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugle, bikonveksne obložene tablete, svetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Prilikom donošenja odluke o propisivanju leka Lindynette 20 treba uzeti u obzir postojeće faktore rizika kod svake žene ponaosob, naročito faktore rizika za vensku tromboemboliju (VTE), kao i razlike u riziku od VTE pri primeni leka Lindynette 20 u poređenju sa drugim kombinovanim hormonskim kontraceptivima (KHK) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Mogućnost da postoji trudnoća treba isključiti pre početka primene leka Lindynette 20.

Doziranje

Tablete se moraju uzimati prema redosledu naznačenom na pakovanju, svakog dana u približno isto vreme. Uzima se jedna tableta dnevno uzastopno 21 dan, nakon čega sledi period od 7 dana bez uzimanja tableta. Svako sledeće pakovanje leka se započinje sledećeg dana nakon perioda od 7 dana pauze (bez uzimanja tableta), tokom kojeg obično dolazi do obustavnog krvarenja (sličnog menstrualnom, nastalog usled prekida u uzimanju hormonski aktivnih supstanci). Ono obično počinje 2. ili 3. dana nakon uzimanja poslednje tablete i ne mora se završiti pre započinjanja sledećeg pakovanja.

Kako započeti primenu leka Lindynette 20

U slučaju da nije korišćen hormonski kontraceptiv (u prethodnih mesec dana)

Pacijentkinja treba da počne uzimanje Lindynette 20 tableta prvog dana njenog prirodnog menstrualnog ciklusa (tj. prvog dana menstrualnog krvarenja). Početak korišćenja Lindynette 20 tableta 2. do 7. dana menstrualnog ciklusa (npr. počevši u nedelju) takođe je dozvoljeno, uz preporuku da se koriste nehormonske metode kontracepcije (npr. kondomi, spermicidi) tokom prvih 7 dana upotrebe Lindynette 20 tableta.

U slučaju kada se prelazi sa drugog kombinovanog hormonskog kontraceptiva (kombinovani oralni kontraceptivi (KOK), vaginalni prsten ili transdermalni flaster):

Upotrebu Lindynette 20 tableta poželjno je početi dan nakon poslednjeg dana uzimanja tablete sa aktivnim supstancama prethodnog KOK, ali ne kasnije od dana nakon uobičajenog perioda bez tableta ili perioda u kome se uzimaju tablete bez aktivnih supstanci prethodnog KOK.

U slučaju da se prelazi sa vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, pacijentkinja treba da počne sa korišćenjem Lindynette 20 tableta po mogućstvu na dan uklanjanja vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, ali najkasnije na dan kada bi trebalo da bude sledeće postavljanje vaginalnog prstena ili flastera.

U slučaju kada se prelazi sa metode kontracepcije koja sadrži samo progestagen (pilula koja sadrži samo progestagen, implant, intrauterini sistem (IUS) koji oslobađaju progestagen, injekcija):

- Pacijentkinja može prekinuti korišćenje pilula koje sadrže samo progestagen bilo koji dan. Upotrebu tableta Lindynette 20 treba započeti sledećeg dana.
- Upotrebu Lindynette 20 tableta treba započeti istog dana kada se progestagenski implant ili IUS sa progestagenom ukloni.
- Upotrebu Lindynette 20 tableta treba započeti na dan kada bi trebalo primiti sledeću injekciju progestagena.

U svim prethodno navedenim situacijama, pacijentkinju treba posavetovati da koristi dodatne nehormonske metode kontracepcije u prvih 7 dana upotrebe Lindynette 20 tableta.

Posle prekida trudnoće u prvom trimestru:

Pacijentkinja može početi odmah sa uzimanjem Lindynette 20 tableta. Dodatne mere kontracepcije nisu potrebne.

Period nakon porođaja ili prekida trudnoće u drugom trimestru

Postpartalni period se vezuje za povećan rizik od tromboembolije, pa korišćenje Lindynette 20 tableta ne treba započinjati pre 28 dana nakon porođaja kod žena koje ne doje ili nakon prekida trudnoće u drugom trimestru. Pacijentkinju treba savetovati da koristi dodatni nehormonski metod kontracepcije tokom prvih 7 dana uzimanja Lindynette 20 tableta. Međutim, ako je do polnog odnosa već došlo, pre početka upotrebe Lindynette 20 tableta treba isključiti mogućnost postojanja trudnoće ili sačekati prvu menstruaciju (videti odeljke 4.4 i 4.6).

U slučaju propuštenih tableta

Kontraceptivna zaštita može biti smanjena ako se propusti uzimanje tablete, a posebno ako se neuzimanjem tableta produžava interval bez tableta.

Ukoliko je pacijentkinja **manje od 12 sati** zakasnila sa uzimanjem tablete, treba da je uzme čim se seti i dalje nastavi sa uzimanjem tableta u uobičajeno vreme.

Ako je **više od 12 sati** zakasnila sa uzimanjem tablete, kontraceptivna zaštita može biti smanjena. U ovakvim slučajevima primenjuju se sledeća dva osnovna pravila:

1. Uzimanje tableta nikad ne treba prekinuti na duže od 7 dana.
2. Potrebno je 7 dana u kontinuitetu uzimati tablete kako bi se postigla adekvatna supresija osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici.

Prema tome, mogu se dati sledeći saveti:

- Prva nedelja

Pacijentkinja treba da uzme poslednju propuštenu tabletu čim se seti, čak i ako to znači uzimanje 2 tablete u isto vreme. Od tada, treba da nastavi da uzima tablete u uobičajeno vreme. Dodatno, treba da koristi neki mehanički metod kontracepcije (npr. kondom) tokom narednih 7 dana. Ako je tokom proteklih 7 dana došlo do polnog odnosa, trebalo bi isključiti mogućnost trudnoće. Što je broj propuštenih tableta veći i što je period kada su one propuštene bliži mesečnoj pauzi kada se ne koriste kontraceptivne tablete, to je rizik od trudnoće veći.

- **Druga nedelja**

Pacijentkinja treba da uzme poslednju propuštenu tabletu čim se seti, čak i ako to znači uzimanje 2 tablete u isto vreme. Od tada, treba da nastavi sa uzimanjem tableta u uobičajeno vreme. Ako su tablete ispravno uzimane tokom 7 dana pre propuštene tablete, nije neophodno preduzimati dodatne kontraceptivne mere. Ako to nije slučaj, ili ako je propušteno više od 1 tablete, pacijentkinju treba savetovati da koristi dodatne kontraceptivne mere tokom narednih 7 dana.

- **Treća nedelja**

Rizik od smanjenja zaštite je neizbežan zbog nastupajućeg perioda kada se tablete ne uzimaju. Međutim, prilagođavanjem rasporeda uzimanja tableta, smanjenje kontraceptivne zaštite se i dalje može sprečiti. Primenom bilo koje od sledeće dve opcije, ukoliko su tablete ispravno uzimane tokom 7 dana pre propuštene tablete, nema potrebe za korišćenjem dodatnih metoda kontracepcije. U suprotnom, mora se primeniti prva navedena opcija i pacijentkinja tokom narednih 7 dana treba da koristi dodatne metode kontracepcije.

1. Pacijentkinja treba da uzme poslednju propuštenu tabletu čim se seti, čak i ako to znači da mora da uzme 2 tablete u isto vreme. Od tada, treba da nastavi da uzima tablete u uobičajeno vreme. Sledeće pakovanje leka Lindynette 20 mora se započeti čim se završi sa upotrebom prethodnog, t.j. ne sme se napraviti pauza između pakovanja. U ovom slučaju, pacijentkinja verovatno neće dobiti obustavno krvarenje pre kraja drugog pakovanja, ali može doći do tačkastog ili probojnog krvarenja u dane kada uzima tablete.
2. Pacijentkinja se takođe može savetovati da prestane da uzima tablete iz tekućeg pakovanja i nakon perioda od najviše 7 dana bez tableta, uključujući i dane kada je propustila da uzme tablete, nastavi sa primenom leka Lindynette 20 započinjanjem novog pakovanja.

Ako je pacijentkinja propustila da uzme tablete, a nije dobila obustavno krvarenje u prvom uobičajenom intervalu bez tableta, postoji mogućnost postojanja trudnoće.

Kako postupiti u slučaju povraćanja i/ili dijareje

Ukoliko se povraćanje ili dijareja jave u roku od 4 sata posle uzimanja tablete, resorpcija leka može biti nepotpuna. Tada je potrebno uzimati tablete iz rezervnog pakovanja, prema savetima koji su dati u odeljku "U slučaju propuštenih tableta".

Potrebne dodatne tablete se moraju uzeti iz rezervnog pakovanja.

Kako da se odloži menstruacija

Da bi se odložilo menstrualno krvarenje, žena treba da nastavi sa novim pakovanjem leka Lindynette 20 bez perioda u kojem ne uzima tablete. Odlaganje se može produžiti koliko god se želi, sve do kraja drugog pakovanja. Tokom odlaganja može doći do probojnog ili tačkastog krvarenja. Redovno uzimanje Lindynette 20 tableta se zatim nastavlja nakon uobičajene pauze od 7 dana.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Lek Lindynette 20 je indikovano samo nakon prve menstruacije (menarhe).

Stariji pacijenti

Nije primenljivo. Lek Lindynette 20 nije indikovano nakon menopauze.

Oštećenje funkcije jetre

Lek Lindynette 20 je kontraindikovano kod žena sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu dostupni podaci o primeni leka kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega.

4.3. Kontraindikacije

Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smeju se primenjivati ukoliko je prisutno neko od stanja navedenih u nastavku teksta. Ako se neko stanje pojavi prvi put tokom upotrebe KHK, treba odmah prekinuti sa upotrebom ovog leka.

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Prisutna venska tromboembolija ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – postojeća VTE (na antikoagulantnoj terapiji) ili VTE u anamnezi (npr. tromboza dubokih vena ili plućna embolija)
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za VTE, kao što su rezistencija na aktivirani protein C (uključujući mutaciju Faktor V *Leiden-a*), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - Velika hirurška intervencija sa produženom imobilizacijom (videti odeljak 4.4)
 - Visok rizik od VTE usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4).
- Prisutna arterijska tromboembolija ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija - postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
 - Cerebrovaskularna bolest - postojeći moždani udar, moždani udar u anamnezi ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski atak, TIA)
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što su hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna antitela (antikardiolipidna antitela, lupus antikoagulans)
 - Migrena sa fokalnim neurološkim simptomima u anamnezi
 - Visok rizik od arterijske tromboembolije zbog prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4) ili postojanja jednog ozbiljnog faktora rizika kao što je:
 - *diabetes mellitus* sa vaskularnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
- Prethodni ili postojeći pankreatitis povezan sa teškom hipertrigliceridemijom
- Prethodno ili postojeće ozbiljno oboljenje jetre (sve dok se funkcija jetre ne normalizuje)
- Prisustvo ili tumor jetre u anamnezi (benigni ili maligni)
- Poznati ili suspekti hormon zavisni maligniteti (npr. tumori genitalnih organa ili tumori dojki)
- Nedijagnostifikovano vaginalno krvarenje.

Istovremena primena leka Lindynette 20 i lekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir je kontraindikovana (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Ukoliko je prisutno bilo koje od stanja navedenih u nastavku ili faktora rizika, potrebno je prodiskutovati sa ženom da li je lek Lindynette 20 odgovarajući za nju.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od ovih stanja ili faktora rizika, ženu treba posavetovati da se obrati svom lekaru, koji će doneti odluku da li treba prekinuti primenu leka Lindynette 20.

Kardiovaskularni poremećaji

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Upotreba bilo kog kombinovanog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u poređenju sa neuzimanjem leka.

Lekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su sa najnižim rizikom od VTE. Primena nekih drugih lekova, kao što je Lindynette 20, povezana je sa do dva puta većim rizikom od razvoja VTE.

Odluku o primeni nekog drugog leka umesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od razvoja VTE, treba doneti tek nakon razgovora sa ženom, kako bi bili sigurni da ona razume rizik od VTE povezan sa primenom leka Lindynette 20, kako njeni trenutni faktori rizika utiču na ovaj rizik i da je rizik od VTE najveći tokom prve godine primene leka.

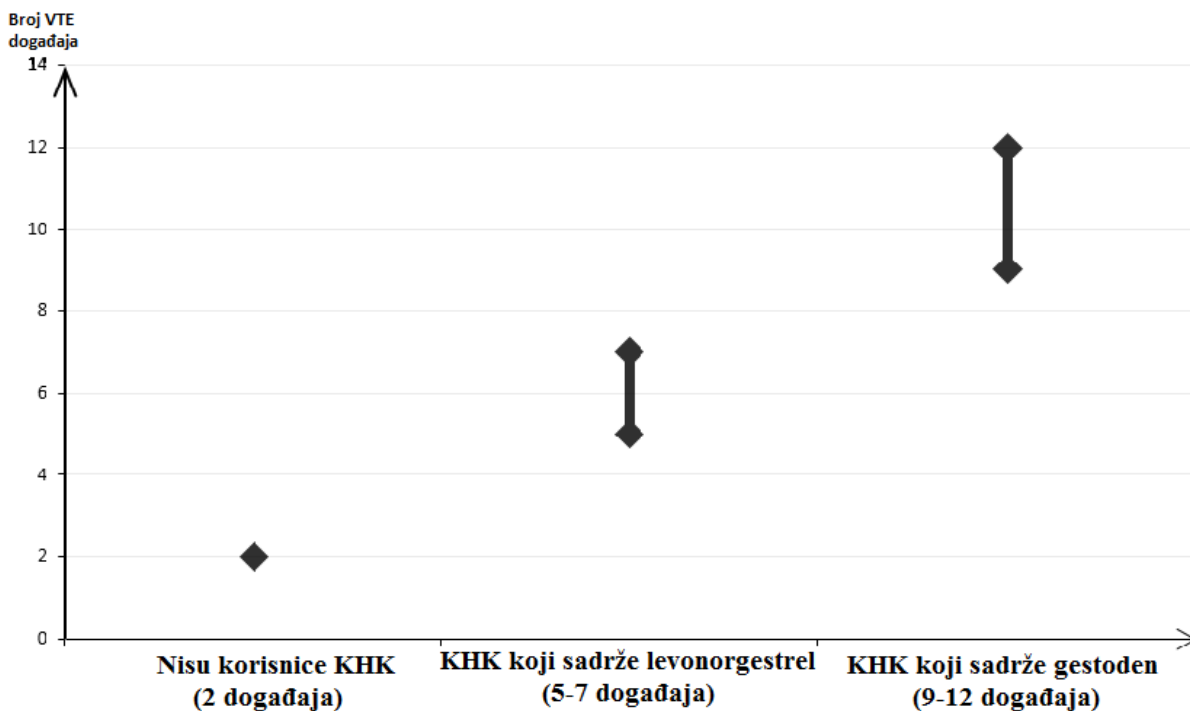
Takođe, postoje neki dokazi da je rizik povećan kada se primena KHK ponovo započne nakon pauze od 4 nedelje ili duže.

Kod približno 2 žene od njih 10000 koje ne koriste KHK i nisu trudne razviće se VTE tokom perioda od godinu dana. Međutim, kod pojedinih žena taj rizik može biti daleko veći, u zavisnosti od njenih postojećih faktora rizika (videti u nastavku teksta).

Procenjuje se¹ da od 10000 žena koje koriste KHK koji sadrži gestoden, kod 9-12 žena će doći do razvoja VTE tokom godinu dana, u poređenju sa oko 6² žena koje koriste KHK koji sadrže levonorgestrel. U oba slučajeva, broj slučajeva VTE koji se javlja godišnje, manji je od broja koji se očekuje kod žena tokom trudnoće ili postpartalnog perioda.

VTE može da ima smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

Broj VTE događaja na 10000 žena u toku godinu dana



¹Navedene učestalosti su procenjene iz ukupnih podataka dobijenih iz epidemioloških studija, koristeći relativni rizik za različite lekove u poređenju sa KHK koji sadrže levonorgestrel.

²Srednja vrednost raspona od 5-7 na 10000 žena - godina, na osnovu relativnog rizika kod uzimanja KHK koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja od približno 2,3 do 3,6.

Kod korisnica KHK veoma retko zabeležena je pojava tromboze u drugim krvnim sudovima, npr. hepatičkim, mezenteričkim, renalnim, cerebralnim ili retinalnim venama i arterijama.

Faktori rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija kod korisnika KHK može da bude značajno povećan kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ako je prisutan veći broj faktora rizika (videti tabelu).

Lindynette 20 je kontraindikovano kod žena sa većim brojem faktora rizika, zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (videti odeljak 4.3).

Ako žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK se ne sme propisati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za VTE

Faktor rizika	Napomena
Gojaznost (indeks telesne mase veći od 30 kg/m ²).	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase. Posebno je važno razmotriti da li su prisutni i drugi faktori rizika.
Produžena imobilizacija, velika hirurška intervencija, bilo kakva hirurška intervencija nogu ili karlice, neurohirurška intervencija ili velika trauma. Napomena: privremena imobilizacija, uključujući putovanje avionom duže od 4 sata, takođe može biti faktor rizika za VTE, posebno kod žena koje imaju i druge faktore rizika.	U tim situacijama savetuje se prekid primene flastera/tableta/prstena (u slučaju elektivne hirurške intervencije najmanje 4 nedelje pre intervencije), i nastaviti sa primenom tek nakon što prođu 2 nedelje od potpune remobilizacije. Potrebno je primenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbegla neplanirana trudnoća. Ako primena leka Lindynette 20 nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti primenu antitrombotičke terapije.
Pozitivna porodična anamneza (VTE kod braće, sestara ili roditelja, bilo kada a posebno u relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja, pre nego što se donese odluka o primeni bilo kog KHK.
Druga medicinska stanja povezana sa VTE.	Karcinom, sistemski <i>lupus erythematosus</i> , hemolitičko-uremijski sindrom, hronična inflamatorna bolest creva (<i>Chron</i> -ova bolest ili ulcerozni kolitis) i bolest srpastih ćelija.
Starija životna dob.	Naročito posle 35. godine života.

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik od tromboembolije u trudnoći, a posebno u periodu od 6 nedelja posle porođaja (za informacije o "Trudnoći i dojenju" videti odeljak 4.6).

Simptomi VTE (tromboze dubokih vena i plućne embolije)

U slučaju pojave simptoma VTE, ženama treba savetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć i obaveste lekara da uzimaju KHK.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi
- bol ili osetljivost noge koji se mogu javiti samo tokom stajanja ili hodanja
- povećanu toplotu zahvaćene noge; crvenilo ili promena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadnu pojavu neobjašnjivog nedostatka vazduha ili ubrzanog disanja
- iznenadni kašalj koji može biti udružen sa hemoptizom
- oštar bol u grudima
- jaku ošamućenost ili vrtoglavicu
- ubrzan ili nepravilan rad srca

Neki od ovih simptoma (npr. nedostatak vazduha, kašalj) nisu specifični i mogu se pogrešno protumačiti kao uobičajeniji ili manje ozbiljni neželjeni događaji (npr. infekcije respiratornog trakta).

Drugi znaci okluzije krvnog suda mogu uključivati: iznenadni bol, oticanje i plavičastu prebojenost jednog ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolnog zamućenja vida koje može da progredira do gubitka vida. Ponekad gubitak vida može nastupiti skoro trenutno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološke studije su povezivale primenu KHK sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnih događaja (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar).

Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti sa smrtnim ishodom.

Faktori rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnih događaja kod žena koje koriste KHK povećan je kod žena koje imaju faktore rizika (videti tabelu). Primena leka Lindynette 20 je kontraindikovana ako žena ima jedan ozbiljan ili više faktora rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (videti odeljak 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika nepovoljan, KHK se ne sme propisati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za ATE

Faktor rizika	Napomena
Starije životno doba.	Posebno kod žena starijih od 35 godina.
Pušenje.	Ženama treba savetovati da ne puše ako žele da koriste KHK. Ženama starijim od 35 godina koje nastave da puše treba strogo savetovati da odaberu drugu metodu kontracepcije.
Hipertenzija.	
Gojaznost (indeks telesne mase veći od 30 kg/m ²).	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase. Posebno važno kod žena sa dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna porodična anamneza (ATE kod braće, sestara ili roditelja, bilo kada a posebno u relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja, pre nego što se donese odluka o primeni bilo kog KHK.
Migrena.	Povećana učestalost ili težina migrene tokom primene KHK (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) mogu biti razlog trenutnog prekida primene KHK.
Druga medicinska stanja povezana sa neželjenim vaskularnim događajima.	<i>Diabetes mellitus</i> , hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski <i>lupus erythematosus</i> .

Simptomi ATE

U slučaju pojave ovih simptoma, ženama treba savetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć i obaveste lekara da uzimaju KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog događaja mogu uključivati:

- iznenadnu utnulost ili slabost lica, ruke ili noge, posebno na jednoj strani tela
- iznenadne probleme sa hodom, vrtoglavicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije
- iznenadnu konfuziju, otežan govor ili razumevanje
- iznenadne probleme sa vidom na jedno ili oba oka
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju nepoznatog uzroka
- gubitak svesti ili nesvesticu sa ili bez epileptičnog napada

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornom ishemijskom ataku (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodnost, pritisak, osećaj težine, stezanja ili punoće u grudima, ruci ili iza grudne kosti
- nelagodnost koja se širi u leđa, vilicu, grlo, ruku, želudac
- osećaj punoće, loše varenje ili gušenje
- preznjavanje, mučninu, povraćanje ili vrtoglavicu
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak vazduha
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

Biohemijski poremećaji koji predstavljaju predispoziciju za vensku ili arterijsku tromboemboliju: rezistencija na aktivirani protein C (*Activated Protein C*, APC), hiperhomocisteinemija, nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, fosfolipidna antitela (antikardiolipinska antitela, *lupus anticoagulants*).

Tumori

Najvažniji faktor rizika za nastanak karcinoma cerviksa je perzistentna infekcija humanim papiloma virusom (HPV). Neke epidemiološke studije su pokazale da dugotrajna upotreba hormonskih kontraceptiva može biti povezana sa povećanjem rizika za pojavu karcinoma cerviksa kod žena zaraženih humanim papiloma virusom. Međutim, još uvek postoji kontroverza o stepenu u kojem su ovi rezultati pod uticajem drugih postojećih faktora (npr. ispitivanje cervikalnog kancera, seksualno ponašanje korisnica mehaničkih kontraceptivnih metoda).

Meta-analiza 54 epidemiološke studije pokazala je da je rizik od karcinoma dojke blago povećan kod žena koje trenutno uzimaju kombinovane oralne kontraceptive (RR = 1,24). Ovaj povećani rizik postepeno nestaje tokom 10 godina nakon prestanka uzimanja kombinovanih kontraceptivnih tableta. Pošto je rak dojke redak kod žena mlađih od 40 godina, povećanje broja dijagnostikovanih slučajeva raka dojke kod sadašnjih i skorijih korisnica KHK je malo u odnosu na rizik za nastanak raka dojke tokom života.

Ova istraživanja nisu prikazala dokaze o uzročnoj povezanosti.

Uočeni obrazac povećanog rizika može biti usled ranijeg dijagnostikovanja raka dojke kod korisnica KOK, bioloških efekata KOK ili kombinacije oba faktora. Karcinomi dojke dijagnostikovani kod pacijentkinja koje su ikada uzimale kontraceptivne tablete su manje klinički uznapredovali nego što je to slučaj sa ovim karcinomima kod žena koje nisu nikada koristile kontraceptivne tablete.

U retkim slučajevima, benigni tumori jetre, a još ređim, maligni tumori jetre su prijavljeni kod pacijentkinja koje su koristile kombinovane oralne kontraceptive.

U izolovanim slučajevima, ovi tumori su doveli do životno ugrožavajućih intraabdominalnih hemoragija. Tumor jetre treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kod pojave jakog bola u gornjem abdomenu, uvećanja jetre ili znakova intraabdominalne hemoragije, kod žena koje uzimaju oralne kontraceptive.

Druga stanja

Depresivno raspoloženje i depresija su dobro poznata neželjena dejstva koja se mogu javiti pri upotrebi hormonske kontracepcije (videti odeljak 4.8). U toku upotrebe hormonskih kontraceptiva može se javiti teška depresija koja predstavlja rizik za suicidalno ponašanje i suicid. Žene treba savetovati da se obrate svom

lekaru u slučaju promene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući i pojavu ovih simptoma ubrzo nakon započinjanja terapije.

Stanje pacijentkinja koje su prethodno imale depresiju, a koje koriste KOK treba pažljivo pratiti i korišćenje leka treba prekinuti ako se ponovo javi teška depresija. Pacijentkinje koje postaju teško depresivne dok koriste KOK treba odmah da prestanu sa upotrebom leka i počnu da koriste drug metode kontracepcije kako bi se utvrdilo da li su simptomi depresije povezani sa upotrebom leka.

Žene sa hipertrigliceridemijom, ili porodičnom istorijom hipertrigliceridemije mogu imati veći rizik za nastanak pankreatitisa prilikom upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Iako su zabeležena mala povećanja krvnog pritiska kod mnogih žena koje uzimaju kombinovane oralne kontraceptive, klinički značajna povećanja su retka. Ipak, u ovim retkim slučajevima hitan prekid upotrebe je opravdan i treba započeti antihipertenzivnu terapiju. Kada lekar smatra da je prikladno, upotreba kombinovanog oralnog kontraceptiva se može nastaviti ukoliko se uspostavi normotenzija upotrebom odgovarajuće antihipertenzivne terapije.

Za sledeće bolesti/stanja je utvrđeno da se mogu pojaviti ili pogoršati i tokom trudnoće i tokom upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva, ali su dokazi o direktnoj povezanosti sa upotrebom KOK neubedljivi: žutica i/ili pruritus povezan sa holestazom; kamen u žučnoj kesi; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitički uremijski sindrom; *Sydenhamova* horea; herpes gestationis; otoskleroza povezana sa gubitkom sluha.

Kod žena sa hereditarnim angioedemom egzogeni estrogene mogu indukovati ili izazvati egzacerbaciju simptoma angioedema.

Akutni i hronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtevati obustavu upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva dok se parametri funkcije jetre ne vrate na fiziološke vrednosti. Metabolizam steroidnih hormona može značajno da se smanji u slučaju insuficijencije jetre. Recidiv holestatske žutice i/ili pruritusa koja se prethodno pojavila tokom trudnoće ili tokom prethodne upotrebe polnih hormona zahteva prekid upotrebe KOK.

Iako kombinovani oralni kontraceptivi mogu imati dejstvo na perifernu insulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da je potrebna promena terapijskog režima kod dijabetičara koji uzimaju niske doze KOK (koje sadrže manje od 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, pacijentkinje sa dijabetesom treba pažljivo pratiti tokom upotrebe KOK.

Razvoj Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa su takođe prijavljeni kod žena koje upotrebljavaju kombinovane oralne kontraceptive.

Hloazma se može povremeno javiti, naročito kod žena sa istorijom *chloazme gravidarum*. Žene sa tendencijom pojave hloazme treba da izbegavaju izlaganje sunčevoj svetlosti i ultraljubičastom zračenju tokom terapije KOK.

Mere opreza

Medicinski pregled/konsultacije

Pre uvođenja ili ponovnog uvođenja leka Lindynette 20, potrebno je uzeti kompletnu anamnezu (uključujući porodičnu anamnezu) i isključiti postojanje trudnoće. Potrebno je izmeriti krvni pritisak i izvršiti fizikalni pregled, vodeći se kontraindikacijama (videti odeljak 4.3) i upozorenjima (videti odeljak 4.4).

Važno je skrenuti pažnju ženi na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući rizik povezan sa lekom Lindynette 20 u poređenju sa drugim KHK, na simptome VTE i ATE, poznate faktore rizika i kako postupiti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženu bi takođe trebalo uputiti da pažljivo pročita Uputstvo za lek i da se pridržava datih saveta. Učestalost i vrsta pregleda trebalo bi da se zasnivaju na utvrđenim vodičima i da budu prilagođeni svakoj ženi ponaosob.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od HIV infekcije (AIDS) i drugih polno prenosivih bolesti.

SMANJENA EFIKASNOST KONTRACEPTIVNIH TABLETA

Efikasnost kombinovanih hormonskih kontraceptiva se može smanjiti u slučaju propuštanja uzimanja tableta (videti odeljak 4.2), gastrointestinalnih problema (videti odeljak 4.2) ili istovremene primene drugih lekova (videti odeljak 4.5.).

SMANJENA KONTROLA MENSTRUALNIH CIKLUSA

Svaki KHK može izazvati neredovno krvarenje (tačkasto ili probojno krvarenje), naročito tokom prvih meseci uzimanja. Usled toga, procena bilo kog neregularnog krvarenja ima smisla tek nakon perioda adaptacije od oko tri ciklusa.

Ukoliko neregularnosti u krvarenju potraju ili se pojave nakon prethodnih regularnih ciklusa, potrebno je razmotriti nehormonske uzroke i indikovane su adekvatne dijagnostičke mere kako bi se isključilo postojanje maligniteta ili trudnoće, što može uključiti izvođenje kiretaže.

Kod nekih žena se dešava da ne dođe do obustavnog krvarenja tokom perioda kada se ne uzimaju tablete. Ako su tablete uzimane u skladu sa uputstvima opisanim u odeljku 4.2, malo je verovatno da je došlo do trudnoće. Međutim, ako tablete nisu uzimane u skladu sa uputstvima pre prvog izostalog obustavnog krvarenja ili ako izostanu dva obustavna krvarenja, trebalo bi isključiti mogućnost postojanja trudnoće pre nego što se nastavi sa korišćenjem KOK.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost KOK su ustanovljene kod odraslih žena u reproduktivnom dobu. Upotreba ovih lekova pre menarhe nije indikovana.

Starija populacija

Upotreba KOK nije indikovana kod žena u menopauzi.

Povišene vrednosti ALT

Tokom kliničkih ispitivanja na pacijentkinjama kod kojih su virusne infekcije hepatitisom C (HCV) lečene lekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, zabeležene su povišene vrednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN), koje su značajno učestalije kod žena koje primenjuju lekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Ovaj lek sadrži laktozu i saharozu. Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, intolerancije na fruktozu, nedostatkom laktaze, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza–izomaltaze ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Serumske koncentracije etinilestradiola se mogu povećati ili smanjiti usled njegove interakcije sa drugim supstancama.

Sniženje vrednosti etinilestradiola u serumu može dovesti do povećanja incidence probojnih krvarenja i menstrualnih poremećaja i može smanjiti efikasnost kombinovanog oralnog kontraceptiva.

Preporučuje se upotreba nehormonskih metoda kontracepcije (npr. kondom i spermicidi) istovremeno sa lekom Lindynette 20 kada se istovremeno primenjuju lekovi koji sadrže etinilestradiol i supstance koje mogu sniziti nivo etinilestradiola. Kod dugotrajne primene ovih supstanci, kombinovane oralne kontraceptive ne treba razmatrati kao poželjnu metodu kontracepcije.

Upotrebu dodatnih nehormonskih metoda kontracepcije treba obustaviti najmanje 7 dana nakon obustave supstanci koje mogu dovesti do sniženja nivoa etinilestradiola u serumu. Produžena upotreba dodatnih nehormonskih kontraceptiva je opravdana i nakon obustave induktora mikrozomalnih enzima jetre, koji snižavaju nivo etinilestradiola u serumu. Ponekad je potrebno nekoliko nedelja da indukcija enzima u potpunosti prestane. Ovo zavisi od doze, dužine primene i brzine eliminacije induktora.

Primeri aktivnih supstanci koje mogu smanjiti koncentracije etinilestradiola u serumu su:

- bilo koja supstanca koja smanjuje vreme prolaska kroz gastrointestinalni trakt i posledičnu resorpciju (npr. laksansi).
- supstance koje indukuje mikrozomalne enzime jetre, kao što su rifampicin, rifabutin, barbiturati, primidon, fenilbutazon, fenitoin, deksametazon, grizeofulvin, topiramid, određeni inhibitori proteaze i modafinil.
- *Hypericum perforatum* (kantaron) i ritonavir (verovatno indukcijom mikrozomalnih enzima jetre).

Žene koje su na terapiji prethodno navedenim grupama lekova treba privremeno da koriste barijernu metodu ili neku drugu metodu kontracepcije. Žene koje primenjuju lekove koji indukuje mikrozomalne enzime treba da koriste barijernu metodu tokom 28 dana dok uzimaju lek i tokom još 28 dana nakon obustave leka. U slučaju da barijerni metod kontracepcije traje duže od ciklusa uzimanja tableta, žena treba da započne naredno pakovanje izostavivši uobičajeni perioda bez tableta.

Primeri aktivnih supstanci koje mogu povećati koncentracije etinilestradiola u serumu su:

- atorvastatin
- kompetitivni inhibitori sulfatacije u zidu creva, npr. askorbinska kiselina (vitamin C) i paracetamol (acetaminofen),
- inhibitori izoenzima citohroma P450 3A4, kao što su indinavir, flukonazol i troleandomicin*.

Troleandomicin može povećati intrahepatičku holestazu kada se primenjuje istovremeno sa kombinovanim oralnim kontraceptivima.

Etinilestradiol može uticati na metabolizam drugih lekova usled inhibicije mikrozomalnih enzima u jetri ili indukcije konjugacije u jetri (naročito glukuronidacije). U skladu sa time, koncentracije u plazmi i tkivima ovih lekova mogu porasti (npr. ciklosporin, teofilin, kortikosteroidi) ili se smanjiti (npr. lamotrigin).

Primena kombinovanih oralnih kontraceptiva povećava rizik od galaktoreje kod pacijenata koji su na terapiji flunarizinom.

Potrebno je pročitati informacije o lekovima koji se istovremeno primenjuju kako bi se identifikovale potencijalne interakcije.

Uticaj na rezultate laboratorijskih i drugih dijagnostičkih testova

Upotreba kombinovanih oralnih kontraceptiva može izazvati određene fiziološke promene koje mogu da utiču na rezultate nekih laboratorijskih testova, uključujući:

- Biohemijske parametre funkcije jetre (uključujući sniženje nivoa bilirubina i alkalne fosfataze), funkcije štitaste žlezde (povećanje ukupnog T3 i T4 usled povećanja TBG ili smanjenog preuzimanja slobodnog T3), funkcije nadbubrežne žlezde (visok nivo kortizola u plazmi, visok kortizol-vezujući globulin, smanjen nivo dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEAS)) i funkcije bubrega (povećan nivo kreatinina u plazmi i niske vrednosti klirensa kreatinina)
- Nivo proteina (nosaa) u plazmi, kao što su: kortikosteroid - vezujući globulin i lipidne/lipoproteinske frakcije
- Parametre metabolizma ugljenih hidrata
- Parametre koagulacije i fibrinolize
- Smanjenje nivoa folata u serumu

Farmakodinamske interakcije

Istovremena primena lekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina može da poveća rizik za pojavu povišenih vrednosti ALT-a (videti odeljke 4.3 i 4.4). Iz tog razloga, korisnice leka Lindynette 20 moraju preći na drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepcija samo sa progestagenom ili nehormonske metode) pre početka lečenja gore navedenom kombinacijom lekova. Primena leka Lindynette 20 se može ponovo započeti 2 nedelje nakon završetka lečenja prethodno navedenom kombinacijom lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnoća mora biti isključena pre započinjanja primene Lindynette 20 tableta.

Ako do trudnoće dođe tokom upotrebe KOK, dalju primenu treba prekinuti. Ne postoje ubedljivi dokazi da će estrogen i progestagen koji su sadržani u KOK štetno uticati na razvoj deteta ukoliko dođe do slučajnog začeća tokom upotrebe KOK. Videti odeljak 4.3.

Povećan rizik od VTE tokom postpartalnog perioda mora se uzeti u obzir prilikom ponovnog uvođenja leka Lindynette 20 (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Dojenje

Male količine kontraceptivnih steroida i/ili metabolita su identifikovane u mleku dojilja i zabeleženo je nekoliko neželjenih dejstava kod dece, uključujući žuticu i uvećanje grudi. Oralni kontraceptivi mogu uticati na laktaciju, budući da njihova upotreba može smanjiti količinu i dovesti do promene u sastavu majčinog mleka.

Upotreba KOK se generalno ne preporučuje dok majka potpuno ne prestane da doji dete.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Lindynette 20 nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva navedena u nastavku teksta su definisana u skladu sa sledećom konvencijom:

Veoma često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Retko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

Veoma retko: $< 1/10000$

Nepoznate učestalosti: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Upotreba KOK je povezana sa povećanim rizikom za nastanak sledećih stanja:

- Arterijska i venska tromboza i tromboembolijski događaji* (učestalost: retko) (videti takođe odeljak 4.4)
- Intraepitelijalna neoplazija grlića materice i rak grlića materice
- Rak dojke
- Povećan rizik od benignih tumora jetre (na primer, fokalna nodularna hiperplazija, adenom jetre).

* Povećani rizik za arterijske i venske trombotične i tromboembolijske događaje, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, vensku trombozu i pulmonalnu emboliju, uočen je kod žena koje upotrebljavaju KOK, što je detaljnije objašnjeno u odeljku 4.4.

MedDRA klasa sistema organa i učestalosti	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	
Često	Vaginitis, uključujući kandidijazu
Neoplazme, benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Veoma retko	Hepatocelularni karcinom
Poremećaji imunskog sistema	
Retko	Anafilaktičke / anafilaktoidne reakcije uključujući veoma retke slučajeve urtikarija, angioedema i ozbiljnih reakcija sa respiratornim i cirkulatornim simptomima
Veoma retko	Pogoršanje sistemskog <i>lupus erythematosus</i> -a
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	Promene vrednosti lipida u krvi uključujući hipertrigliceridemiju; promene apetita (povećanje ili smanjenje)
Retko	Smanjenje nivoa folata u serumu*, intolerancija glukoze
Veoma retko	Egzacerbacija porfirije
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Promene raspoloženja, uključujući depresiju; promene libida
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Glavobolja, uključujući migrenu
Često	Nervoza, vrtoglavica
Veoma retko	Pogoršanje horeje
Poremećaji oka	
Retko	Netolerancija na kontaktna sočiva
Veoma retko	Optički neuritis**, retinalna vaskularna tromboze
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	Hipertenzija
Vaskularni poremećaji	
Retko	Venska tromboembolija (VTE) Arterijska tromboembolija (ATE)
Veoma retko	Pogoršanje proširenih vena

Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu
Povremeno	Grčevi u stomaku, nadimanje
Veoma retko	Pankreatitis, ishemični kolitis
Nepoznate učestalosti	Inflamatorne bolesti creva (Kronova bolest, ulcerozni kolitis)
Hepatobilijarni poremećaji	
Retko	Holestatska žutica
Veoma retko	Oboljenje žučne kese, uključujući kalkulozu ***
Nepoznate učestalosti	Hepatocelularno oštećenje (npr. hepatitis, poremećaj funkcije jetre)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Akne
Povremeno	Osip, hloazma (melazma) koja može da bude uporna, hirsutizam, alopecija
Retko	Nodozni eritem
Veoma retko	Multiformni eritem
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma retka	Hemolitički uremijski sindrom
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Veoma često	Tačkasta/probojna krvarenja
Često	Bolne i osetljive dojke, uvećanje dojki, sekrecija iz dojki, dismenoreja, promena menstruacije, promene u cervikalnom ektropiju i sekretu, amenoreja
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Zadržavanje tečnosti / edem
Ispitivanja	
Često	Promene telesne mase (povećanje ili smanjenje)
Povremeno	Povećanje krvnog pritiska, promene nivoa serumskih lipida, uključujući hipertrigliceridemiju
Retko	Smanjenje nivoa folata u serumu *

*Serumski nivo folata može biti smanjen tokom terapije kombinovanim oralnim kontraceptivima. Ovo može biti od kliničkog značaja ako žena ostane trudna ubrzo nakon prekida KOK.

**Optički neuritis može da dovede do delimičnog ili potpunog gubitka vida.

***KOK mogu pogoršati postojeći poremećaj žučne kese i mogu da ubrzaju razvoj ove bolesti kod prethodno asimptomatskih žena.

Kod žena sa naslednim angioedemom, egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome angioedema.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi koji se mogu javiti kod predoziranja KOK kod odraslih i dece mogu biti: mučnina, povraćanje, osetljivost dojki, vrtoglavica, abdominalni bol, malaksalost/umor. Kod žena se može javiti obustavno krvarenje. U slučaju predoziranja ne postoji specifičan antidot, a ukoliko je potrebno, lečenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema, Gestageni i estrogene, fiksne kombinacije.

ATC šifra: G03AA10

Mehanizam dejstva

Kombinovani oralni kontraceptivi inhibiraju gonadotropine. Mada je primarni mehanizam delovanja inhibicija ovulacije, drugi mehanizmi, uključujući promene cervikalnog mukusa (koje otežavaju ulazak sperme u uterus) i promene endometrijuma (koje smanjuju verovatnoću implantacije), doprinose kontraceptivnom efektu.

U slučaju odgovarajućeg i kontinuiranog unosa, verovatnoća neuspeha KOK metode je 0,1% godišnje. Istovremeno, u slučaju uobičajenog načina primene ukupan neuspeh KOK metode je 5% godišnje. Efikasnost većine kontraceptivnih metoda najviše zavisi od toga kako je metod korišćen. Neuspeh kombinovanih oralnih kontraceptiva je verovatno posledica propuštanja terapije.

Pored sprečavanja trudnoće, KHK imaju druga KHK mogu imati druga pozitivna dejstva koja, zajedno sa neželjenim dejstvima, treba uzeti u obzir prilikom izbora metode kontracepcije. Tokom upotrebe KHK, menstrualni ciklusi postaju redovniji, menstruacija blaga, a intenzitet mesečnog krvarenja je manji što posledično može smanjiti rizik od pojave anemije prouzrokovane nedostatkom gvožđa.

Dokazano je smanjen rizik od raka endometrijuma i jajnika. Dodatno, veće doze (0,05 mg etinilestradiola) oralnih kontraceptiva su povezane sa smanjenom učestalošću pojave cista na jajnicima, pelvičnih inflamacija, benignih bolesti dojki i ektopičnih trudnoća. Nije poznato da li lekovi sa nižim sadržajem hormona takođe ostvaruju slične prednosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Gestoden

Resorpcija

Gestoden se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Bioraspoloživost je približno 99%. Maksimalna koncentracija u serumu se dostiže približno 1 sat nakon ingestije.

Distribucija

Gestoden se u serumu u najvećoj meri vezuje za globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG) (50-70%) i u manjoj meri za albumine seruma. Samo 1- 2% ukupne koncentracije supstance u serumu je slobodni steroid. Povećanje nivoa SHBG indukovano etinilestradiolom utiče na količinu gestodena vezanog za proteine seruma, što dovodi do povećanja frakcije vezane za SHBG i smanjenja frakcije vezane za albumin. Posle ponovljenih doza, gestoden se akumulira u plazmi. Stanje ravnoteže se postiže u drugoj polovini ciklusa, kada je koncentracija leka u serumu povećana 3-5 puta.

Biotransformacija

Gestoden se potpuno metaboliše preko redukcije C3 keto grupe i delta 4-dvostruke veze i preko više koraka hidrosilacije. Nije utvrđeno da gestoden pri istovremenoj primeni sa etinilestradiolom ima značajniji uticaj na kinetiku etinilestradiola.

Eliminacija

Nivo gestodena u serumu opada u dve faze. U slučaju ponovljene primene, terminalno poluvreme eliminacije je približno 20 do 28 sati. Metaboliti se u većoj meri izlučuju putem urina nego fecesom.

Etinilestradiol

Resorpcija

Etinilestradiol se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Bioraspoloživost je približno 40-60%. Maksimalna koncentracija u serumu dostiže se tokom 1-2 sata.

Distribucija

Etinilestradiol se snažno vezuje za albumine seruma (približno 98,0%) što dovodi do povećanja koncentracije SHBG u serumu. Koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže se dostiže u drugoj polovini ciklusa, kada su koncentracije leka u serumu 25-50 % više nego posle pojedinačne doze.

Biotransformacija

Etinilestradiol se metaboliše presistemskom konjugacijom i u mukozi tankog creva i u jetri i ulazi u enterohepatičnu cirkulaciju. Primarna oksidacija je 2-hidrosilacija izvršena od strane enzima citohroma P450. Veliki broj različitih hidrosilovanih i metilovanih metabolita se formira i oni su prisutni kao slobodni metaboliti i kao glukuronidni ili sulfatni konjugati.

Eliminacija

Nivo etinilestradiola u serumu opada u dve faze. Terminalno poluvreme eliminacije etinilestradiola je približno 16 do 18 sati. Metaboliti etinilestradiola se kao glukuronidni ili sulfatni konjugati u većoj meri izlučuju putem fecesa nego u urinom.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U prekliničkim studijama su posmatrana samo dejstva leka nastala pri izlaganju dozama koje su značajno veće od maksimalnih doza kojima se izlažu ljudi i imaju mali značaj za kliničku praksu.

Međutim, mora se napomenuti da polni steroidi mogu da podstaknu rast određenih hormon-zavisnih tkiva i tumora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Natrijum-kalcijum-edetat;

Magnezijum-stearat;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Povidon;

Skrob, kukuruzni;

Laktoza, monohidrat;

Omotač tablete:

Hinolin žuto (E 104);

Povidon

Titan-dioksid (E 171);

Makrogol 6000;

Talk;

Kalcijum-karbonat;

Saharoza.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister.

U složivoj kartonskoj kutiji nalazi se 1 blister sa 21 obloženom tabletom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT., Vladimira Popovića 6, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04363-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.01.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.