

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lindynette, 75 mikrogramów + 30 mikrogramów, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki drażowana zawiera 75 mikrogramów (μg) gestodenu i 30 mikrogramów (μg) etynyloestradiolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki drażowana zawiera 37,155 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki drażowana zawiera 19,66 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowana.

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki z otoczką cukrową, bez grawury z obu stron.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Lindynette powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Lindynette, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabletki należy przyjmować zgodnie ze wskazówkami podanymi na opakowaniu, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy przyjmować 1 tabletkę na dobę przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, w trakcie której wystąpi krwawienie z odstawienia. Krwawienie to zwykle rozpoczyna się 2. - 3. dnia po przyjęciu ostatniej tabletki i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Lindynette po raz pierwszy

Jeżeli w ostatnim miesiącu pacjentka nie przyjmowała żadnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć pierwszego dnia naturalnego cyklu kobiety (tj. pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego). Można również rozpocząć stosowanie produktu leczniczego od 2. do 5. dnia cyklu, ale wówczas przez pierwsze 7 dni w pierwszym cyklu miesięczkowym, należy stosować mechaniczne metody antykoncepcyjne.

Jeżeli wcześniej pacjentka przyjmowała inny złożony hormonalny środek antykoncepcyjny

Można rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Lindynette następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej dotychczas stosowanego środka antykoncepcyjnego, lecz nie później, niż następnego dnia

po przerwie w przyjmowaniu tabletek lub przyjęciu ostatniej tabletki placebo poprzednio stosowanych tabletek antykoncepcyjnych.

Jeżeli wcześniej pacjentka przyjmowała produkty lecznicze zawierające tylko progestagen (w postaci pigułki zawierającej tylko progestagen, wstrzyknięcia lub implantu)

Można przerwać przyjmowanie tabletki zawierającej tylko progestagen w dowolnym dniu. Pierwszą tabletkę należy przyjąć następnego dnia po przyjęciu tabletki zawierającej tylko progestagen. W przypadku stosowania jako metody antykoncepcyjnej wstrzyknięcia lub implantu, przyjmowanie produktu leczniczego Lindynette należy rozpocząć w dniu, w którym miało być wykonane następne wstrzyknięcie lub w dniu usunięcia implantu. W powyższych przypadkach, w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy doradzić pacjentce, aby stosowała mechaniczne metody antykoncepcyjne.

Zastosowanie po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Pacjentka może natychmiast rozpocząć przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych. Nie jest wówczas konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Zastosowanie po poronieniu w drugim trymestrze ciąży lub po porodzie

Pacjentki karmiące piersią – patrz punkt 4.6.

Pacjentkom, które nie karmią piersią, należy poradzić, aby rozpoczęły przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych od 21. do 28. dnia po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeśli kobieta rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania tabletek antykoncepcyjnych, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Sposób postępowania w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli minęło mniej niż 12 godzin od pominięcia tabletki, ochrona antykoncepcyjna nie jest zmniejszona.

Pacjentka powinna przyjąć tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni i następnie kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze.

Jeśli minęło więcej niż 12 godzin od pominięcia tabletki, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona.

W tym przypadku należy przestrzegać dwóch podstawowych zasad:

1. Przerwa w przyjmowaniu tabletek nie powinna być nigdy dłuższa niż 7 dni.
2. Nieprzerwany, 7-dniowy okres przyjmowania tabletek jest niezbędny do dostatecznego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajniki.

W związku z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

Tydzień 1

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Przez następne 7 dni należy stosować mechaniczne metody antykoncepcyjne, np. prezerwatywy. Jeśli w tygodniu poprzedzającym pominięcie tabletki doszło do stosunku, istnieje możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy jest odstęp czasu między ich pominięciem, a comiesięcznym okresem przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Tydzień 2

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, produkt leczniczy przyjmowano prawidłowo, nie trzeba stosować dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała inną metodę kontroli urodzin przez 7 dni.

Tydzień 3

Ryzyko zmniejszenia ochrony antykoncepcyjnej wzrasta z powodu zbliżającego się okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek. Odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Jeżeli wybierze się jedną z podanych poniżej możliwości, nie

ma potrzeby stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych pod warunkiem, że pozostałe tabletki były przyjmowane zgodnie z zaleceniem w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z dwóch wymienionych opcji i stosowała przez następne 7 dni dodatkową metodę kontroli urodzin.

1. Pacjentka powinna przyjąć pominiętą tabletkę, tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, a następną o zwykłej porze nawet, jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Po przyjęciu ostatniej tabletki z bieżącego opakowania należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania; tzn. bez zachowania przerwy w stosowaniu tabletek pomiędzy kolejnymi opakowaniami. Krwawienie nie wystąpi prawdopodobnie do czasu zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania, ale w dniach przyjmowania tabletek może pojawić się plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Pacjentka powinna być poinformowana, że może również nie przyjmować już tabletek z aktualnego opakowania. W takim przypadku powinna zrobić 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek (trzeba również wliczyć dzień, w którym tabletki zostały pominięte), po której należy kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Jeśli pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek i następnie nie wystąpiło krwawienie, w czasie pierwszej normalnej przerwy w przyjmowaniu tabletek, należy rozważyć możliwość ciąży.

Postępowanie w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki

Jeśli wymioty wystąpiły od 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki, substancje czynne mogą nie wchłonąć się całkowicie. Należy wówczas postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi przypadku pominięcia tabletki, opisanymi powyżej. Biegunka może obniżyć skuteczność tabletek przez zmniejszenie całkowitego wchłaniania. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać ustalonego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową tabletkę (tabletki) z innego blistra.

Postępowanie w przypadku potrzeby przyspieszenia lub opóźnienia krwawienia

Wystąpienie krwawienia można opóźnić tylko w wyjątkowych przypadkach, według zasad opisanych poniżej. Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, pacjentka powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania z pominięciem 7-dniowej przerwy, w czasie której nie przyjmuje się tabletek. Krwawienie można opóźnić o dowolną liczbę dni, ale nie dłużej niż do wyczerpania wszystkich tabletek z drugiego opakowania. W tym czasie może pojawić się plamienie i krwawienie śródcykliczne. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Lindynette należy wznowić po normalnym 7-dniowym okresie nie przyjmowania tabletek.

Aby przesunąć termin wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż wynikający z obecnego schematu przyjmowania produktu leczniczego, należy doradzić pacjentce, aby skróciła następny okres bez przyjmowania tabletek o oczekiwaną ilość dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko braku krwawienia lub pojawienia się plamienia lub krwawienia śródcyklicznego podczas stosowania następnego opakowania (co jest także istotne jeśli czas do wystąpienia krwawienia jest wydłużony).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z wymienionych stanów wystąpi po raz pierwszy w czasie przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, trzeba natychmiast przerwać ich stosowanie:

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE).
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).

- Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
- Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
- Wysokie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE).
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z towarzyszącą znaczną hipertrójglicydemią.
- Rozpoznany lub podejrzewany nowotwór złośliwy piersi.
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu złośliwego, zależnego od hormonów płciowych.
- Ciężkie lub ostatnio przebyte choroby wątroby, jeśli nie doszło do normalizacji wyników biochemicznych testów czynności wątroby.
- Łagodny lub złośliwy guz wątroby stwierdzony obecnie lub w wywiadzie.
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy Lindynette jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Lindynette.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Lindynette.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Lindynette może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem.

Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Lindynette, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

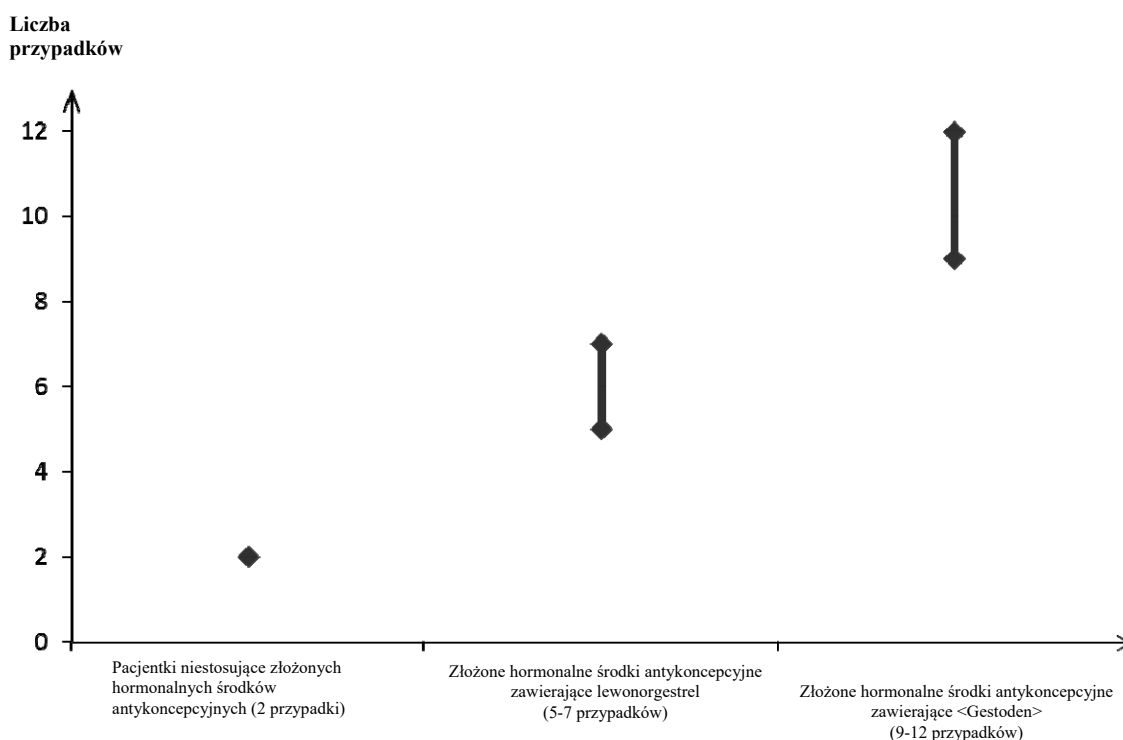
jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6 kobiet² stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się z podwyższonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej żył, w porównaniu z ryzykiem występującym u kobiet, które nigdy nie stosowały takich produktów leczniczych. Największy wzrost ryzyka występuje w trakcie pierwszego roku stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Czynniki ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Lindynette jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylniej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

| Czynnik ryzyka | Uwagi |
|---|---|
| Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²). | Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka. |
| Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz. Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka. | W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Lindynette nie przzerwano odpowiednio wcześniej. |
| Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia). | Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty. |
| Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. | Nowotwór, toczeń rumieniowaty układu, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa. |
| Wiek. | Szczególnie w wieku powyżej 35 lat. |

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego). Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

- Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Lindynette jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych:
- wiek ponad 35 lat;
- dyslipoproteinemia;
- otyłość (wskaźnika masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m²);
- nadciśnienie tętnicze;
- wady zastawkowe serca;
- migotanie przedsionków;
- dodatni wywiad rodzinny (tj. zakrzepica tętnic, patrz punkt 4.3).

Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

| Czynnik ryzyka | Uwagi |
|-----------------------|--|
| Wiek. | Szczególnie w wieku powyżej 35 lat. |
| Palenie. | Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, |

| | |
|--|--|
| | które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji. |
| Nadciśnienie tętnicze | |
| Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²). | Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka. |
| Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia). | Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty. |
| Migrena. | Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania |
| Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń. | Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy. |

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) mogą obejmować:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

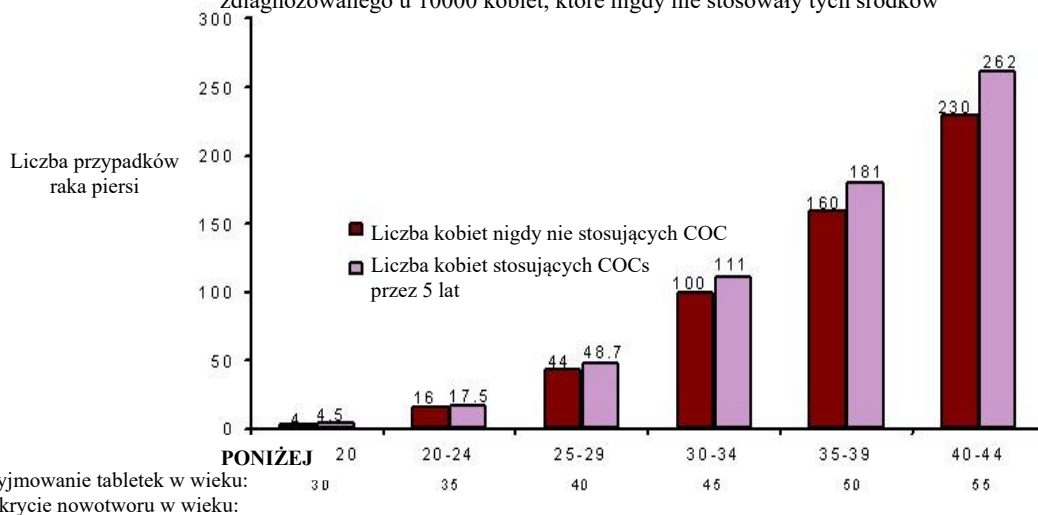
Rak szyjki macicy

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały wzrost ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy w czasie długotrwałego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Nie wiadomo, w jakim stopniu na wyniki te mogą wpływać zachowania seksualne lub inne czynniki, takie jak infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Rak piersi

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że istnieje nieznacznie podwyższone względne ryzyko (RR=1,24) raka piersi u kobiet, stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ryzyko to zmniejsza się stopniowo przez okres 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Rak sutka rzadko występuje u kobiet poniżej 40. roku życia, dlatego zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi u kobiet stosujących aktualnie lub w przeszłości złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest niewielkie w stosunku do ryzyka raka sutka w całym okresie życia.

Przewidywana częstość wystąpienia raka piersi u 10000 kobiet, zdiagnozowanego w ciągu 5 lat stosowania i do 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COC), w porównaniu z częstością występowania raka piersi zdiagnozowanego u 10000 kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków



Powyższe badania nie dostarczają dowodów potwierdzających związek przyczynowy. Zaobserwowany wzorec podwyższonego ryzyka może być spowodowany wczesnym rozpoznaniem raka sutka u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, skutkami biologicznymi tabletek antykoncepcyjnych lub połączeniem obu tych przyczyn.

Nowotwory wątroby

U kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W przypadku pojawienia się silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, w badaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę możliwość występowania nowotworu wątroby.

Inne stany

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

U kobiet z hipertrójglicydemią lub z hipertrójglicydemią w wywiadzie rodzinnym może wystąpić zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia produktu leczniczego Lindynette do czasu normalizacji biochemicznych parametrów czynności wątroby. Hormony steroidowe mogą być słabo metabolizowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjentki z hiperlipidemią, które zdecydują się na stosowanie hormonalnych złożonych środków antykoncepcyjnych, powinny być uważnie kontrolowane.

Mimo że u wielu kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zgłaszano niewielki wzrost ciśnienia tętniczego krwi, klinicznie istotne zwiększenie ciśnienia krwi jest rzadkie. Jeśli jednak podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wystąpi utrzymujące się kliniczne nadciśnienie tętnicze, tabletki antykoncepcyjne powinny być odstawione i powinno zostać rozpoczęte leczenie nadciśnienia tętniczego. Jeśli jest to właściwe, stosowanie tabletek antykoncepcyjnych można wznowić po osiągnięciu prawidłowych wartości ciśnienia podczas leczenia hipotensyjnego.

Zgłaszano, że zarówno w trakcie ciąży, jak i w trakcie stosowania tabletek antykoncepcyjnych, mogą wystąpić lub pogorszyć się następujące stany (niemniej dowody przemawiające za związkiem ze stosowaniem tabletek antykoncepcyjnych są niejednoznaczne): żółtaczka i (lub) świąd związany z zastojem żółci, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczень rumieniowaty układu, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych i utrata słuchu spowodowana otosklerozą.

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność obwodową i tolerancję glukozy. Dlatego, pacjentki z cukrzycą należy objąć ścisłą kontrolą w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Wystąpienie choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego może być związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych obserwowano przypadki zakrzepicy siatkówki. Należy przerwać stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w przypadku częściowej lub całkowitej utraty widzenia o niewyjaśnionej przyczynie, początku wytrzeszczu oczu lub podwójnego widzenia, tarczy zastoinowej lub zmian naczyniowych w siatkówce.

U kobiet, u których wystąpił poważny epizod depresyjny podczas stosowania hormonalnych złożonych środków antykoncepcyjnych należy przerwać leczenie i zalecić alternatywne metody antykoncepcji do czasu wyjaśnienia, czy objawy są uzależnione od stosowania hormonalnych złożonych środków antykoncepcyjnych. Kobiety, u których już wcześniej występowały duże epizody depresyjne, należy uważnie kontrolować i odstawić hormonalne złożone środki antykoncepcyjne w przypadku nawrotu depresji.

Pacjentki stosujące produkt leczniczy Lindynette nie powinny jednocześnie stosować produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) z uwagi na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu leczniczego w osoczu krwi i w konsekwencji zmniejszenia działania klinicznego produktu leczniczego Lindynette (patrz punkt 4.5).

Obrzęk naczynioruchowy

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy tej choroby.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Lindynette należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Lindynette w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być osłabiona, np. w przypadku pominięcia tabletek lub wystąpienia wymiotów (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Ograniczenie kontroli cyklu

W niektórych przypadkach krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w czasie przerwy w stosowaniu tabletek. Jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia lub jeśli tabletki antykoncepcyjne nie były przyjmowane prawidłowo przed pierwszym nieobecny krwawieniem z odstawienia, produkt leczniczy należy odstawić i stosować niehormonalne metody zapobiegania ciąży, aż do wykluczenia ciąży.

Niekiedy obserwuje się krwawienia śródcykliczne i plamienia u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, głównie podczas pierwszych trzech miesięcy stosowania. Jeśli krwawienie utrzymuje się lub nawraca, należy rozważyć inne niż hormonalne przyczyny i podjąć odpowiednie postępowanie diagnostyczne. Jeżeli wykluczono zmiany patologiczne można wrócić do aktualnie stosowanych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub też rozważyć zmianę na inny produkt leczniczy.

Po odstawieniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych, u niektórych kobiet może nie wystąpić miesiączka (z możliwym brakiem owulacji) lub może wystąpić skąpe miesiączkowanie, szczególnie gdy takie zaburzenia obserwowano także przed ich stosowaniem.

Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 37,155 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkce. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy, lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera 19,66 mg sacharozy w jednej tabletkce. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera sód. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę drażowaną, to znaczy ten lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych produktów leczniczych należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, lub glekaprewirem/pibrentaswirem może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego kobiety przyjmujące produkt leczniczy Lindynette muszą zastosować alternatywną metodę antykoncepcyjną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tego skojarzenia. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Lindynette można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanego skojarzenia.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Lindynette

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, należy natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez zachowania przerwy w stosowaniu tabletek.

Leczenie długotrwałe

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez indukcję enzymatyczną), np.:

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, fenylbutazon, deksametazon, ryfampicyna, ryfabutyna oraz rytonawir (produkt leczniczy stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz, a prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykarbazepina, topiramata, modafinil i produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. Rezultat tych zmian może być klinicznie istotny w niektórych przypadkach.

Dlatego też, należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych produktach leczniczych w zakażeniach HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

Inne przykłady substancji, które mogą powodować zmniejszenie stężenia etynyloestradiolu w surowicy:

Jakakolwiek substancja, która zmniejsza pasaż jelitowy, a tym samym wchłanianie (np. przeczyszczające produkty lecznicze).

Przykłady substancji, które mogą powodować zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w surowicy:

- atorwastatyna,
- kompetytywne inhibitory sprzęgania z kwasem siarkowym w ścianie przewodu pokarmowego, takie jak kwas askorbinowy (witamina C) i paracetamol,
- substancje hamujące izoenzymy cytochromu P 450 3A4, takie jak indynawir, flukonazol, worykonazol i troleandomycyna.

Wpływ produktu leczniczego Lindynette na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Tak więc stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny, teofiliny, glikokortykosteroidów), jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotryginy, walproinianu).

Tyzanidyna

Doustne środki antykoncepcyjne mogą nasilać działanie hipotensyjne tyzanidyny na skutek hamowania metabolizmu tej substancji przez CYP1A2. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania tyzanidyny pacjentkom stosującym doustne środki antykoncepcyjne ze względu na wąski indeks terapeutyczny tyzanidyny.

Lewotyroksyna

Leczenie estrogenami może prowadzić do zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny i zwiększenia stężenia TSH u kobiet z niedoczynnością tarczycy stosujących lewotyroksynę.

Leczenie skojarzone można stosować po dostosowaniu dawkowania.

Inne rodzaje interakcji

Troleandomycyna może zwiększać ryzyko wystąpienia wewnątrzwątrobowego zastojów żółci podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

U pacjentek leczonych flunaryzyną zgłaszano występowanie zwiększonego ryzyka mlekotoku podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może powodować zmiany fizjologiczne, które mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na:

- biochemiczne parametry czynności wątroby (w tym zmniejszenie stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy zasadowej), tarczycy (zwiększenie stężenia całkowitego T3 i T4 w wyniku zwiększenia stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), zmniejszony wychwyty wolnego T3 na żywicy), nadnerczy (zwiększenie stężenia kortyzolu w osoczu, zwiększenie stężenia globuliny wiążącej kortyzol, zmniejszenie stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) i nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu oraz klirensu kreatyniny).
- stężenie w osoczu białek (transportowych), takich jak globuliny wiążącej kortykosteroidy i stężenia frakcji lipidów/lipoprotein,
- parametry metabolizmu węglowodanów,
- parametry koagulacji i fibrynolizy,
- zmniejszenie stężenia folianów w surowicy.

Zasadniczo zmiany te mieszczą się w zakresie normy laboratoryjnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, leczenie należy natychmiast przerwać. Brak jest przekonujących dowodów, że estrogen i progestagen zawarte w złożonych doustnych środkach antykoncepcyjnych mogą wpłynąć szkodliwie na rozwój dziecka,

jeśli dojdzie do przypadkowego poczęcia podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Lindynette należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Śladowe ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów wykryto w mleku matek karmiących. Odnotowano nieliczne przypadki wystąpienia działań niepożądanych u dzieci, jak np. żółtaczka i powiększenie piersi.

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację z uwagi na możliwość zmniejszenia ilości i zmiany składu pokarmu kobiecego, dlatego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy zalecać przed zupełnym odstawieniem dziecka od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lindynette nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zapalenie pochwy, zatrzymanie płynów, zaburzenia nastroju, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, trądzik, zwiększenie masy ciała, tkliwość piersi i nieregularne miesiączki. Występują one zwykle na początku leczenia i są przemijające.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10000 do <1/1000) | Bardzo rzadko (<1/10000) |
|--|------------------------------|---|--|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zapalenie pochwy, kandydoza | | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | rak piersi, rak szyjki macicy | gruczolak wątroby, rak wątrobowo-komórkowy |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | reakcje anafilaktyczne | toczeń rumieniowaty |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | zatrzymanie płynów | zaburzenia łaknienia | hiperlipidemia | |
| Zaburzenia psychiczne | | depresja, lęk, zaburzenia libido, rozdrażnienie | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | migrena, bóle głowy, zawroty głowy | | | płatawica |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10000 do <1/1000) | Bardzo rzadko (<1/10000) |
|---|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|--------------------------|
| Zaburzenia oka | | | | nietolerancja soczewek kontaktowych | zaburzenia widzenia |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | | otoskleroza | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | nadciśnienie tętnicze | żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe | udar, zawał serca |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu | | | zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | kamica żółciowa |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | trądzik | ostuda | | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | nieregularne miesiączki | tkliwość piersi | bolesne miesiączkowanie | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | zwiększenie masy ciała | | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylniej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Następujące ciężkie działania niepożądane zgłoszono u kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.4):

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tj. zakrzepica żył głębokich w obrębie nóg lub zakrzepica żył w obrębie miednicy oraz zatorowość płucna;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- rak szyjki macicy,
- nowotwory wątroby,
- choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda.

Częstość występowania i rozpoznawania raka piersi jest w bardzo niewielkim stopniu podwyższona u kobiet stosujących hormonalne złożone środki antykoncepcyjne. Rak piersi jest rzadki u kobiet poniżej 40. roku życia, dlatego zwiększona liczba jego przypadków jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka raka piersi.

Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest nieznanym. Więcej informacji, patrz punkty 4.3 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doniesień na temat poważnych szkodliwych działań niepożądanych po przedawkowaniu produktu leczniczego. Po przedawkowaniu mogą pojawić się nudności, wymioty i krwawienie z dróg rodnych. Nie ma specyficznego antidotum. Jeśli pojawią się objawy niepożądane, leczy się je objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA10

Działanie antykoncepcyjne złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji, zwiększenie gęstości śluzu szyjkowego i zmniejszenie jego przepuszczalności dla plemników oraz wywoływanie zmian w obrębie błony śluzowej macicy (endometrium), które mogą prowadzić do uniemożliwienia zagnieżdżenia zapłodnionej komórki jajowej. Oprócz ochrony przed ciążą, tabletki antykoncepcyjne mają wiele pozytywnych cech, które rozpatrywane w stosunku do cech negatywnych, mogą być użyteczne przy wyborze metod zapobiegania ciąży. Cykl miesięczkowy jest bardziej regularny, bóle towarzyszące krwawieniu są często łagodniejsze, a krwawienie mniej obfite; jest to istotne w niedoborze żelaza. Oprócz tego, większe dawki hormonalnych środków antykoncepcyjnych (50 µg etynyloestradolu) zmniejszają ryzyko wystąpienia guzów torbielowatych w tkance włóknistej piersi, torbieli jajników, zapalenia w obrębie miednicy, ciąży pozamacicznej, raka macicy i jajników. Brak jednak dotychczas potwierdzenia, że hormonalne środki antykoncepcyjne o mniejszej dawce hormonów wykazują podobne działanie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Gestoden

Wchłanianie

Gestoden podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po około 1 godzinie i wynosi 4 ng/ml. Dostępność biologiczna wynosi około 99%.

Dystrybucja

Gestoden jest związany z albuminami surowicy krwi i globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Tylko 1-2% całkowitego stężenia produktu leczniczego w surowicy występuje w stanie wolnym, a 50-70% jest specyficznym związane z SHBG. Indukowany przez etynyloestradol wzrost stężenia SHBG wpływa na

dystrybucję białek w surowicy, co powoduje wzrost frakcji związanej z SHBG i obniżenie frakcji związanej z albuminami. Objętość dystrybucji gestodenu wynosi 0,7 l/kg.

Metabolizm

Gestoden jest całkowicie metabolizowany według szlaku znanego dla metabolizmu steroidów; jego klirens metaboliczny wynosi 0,8 ml/min/kg. Nie występują żadne interakcje, podczas jednoczesnego stosowania gestodenu z etynyloestradiolem.

Eliminacja

Poziom gestodenu w surowicy krwi obniża się w dwóch fazach. Okres półtrwania ostatniej fazy wynosi od 12 do 15 godzin. Gestoden nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Jego metabolity są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 6:4. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 dzień.

Warunki stanu stacjonarnego

Farmakokinetyka gestodenu jest zależna od poziomu SHBG w surowicy, który wzrasta trzykrotnie pod wpływem przyjmowanego jednocześnie etynyloestradiolu. Przy codziennym przyjmowaniu produktu leczniczego, jego stężenie w surowicy krwi wzrasta około 4-krotnie, osiągając stały poziom w drugiej połowie cyklu leczenia.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie produktu leczniczego w surowicy krwi wynosi około 80 pg/ml i osiągane jest w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność etynyloestradiolu, na którą wpływa przedukładowe sprzężenie i metabolizm pierwszego przejścia, wynosi około 60%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol wiąże się głównie, lecz niespecyficznie z albuminami (około 98,5%) i powoduje wzrost stężenia SHBG w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji dla etynyloestradiolu wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega przedukładowemu sprzężeniu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji. Powstaje wiele różnych metylowanych i hydroksylowanych metabolitów występujących w postaci wolnej i sprzężonej (glukuroniany, siarczany). Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi obniża się w dwóch fazach i okres półtrwania ostatniej fazy wynosi około 24 godz. Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Jego metabolity są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 dzień.

Warunki stanu stacjonarnego

Stan równowagi dynamicznej występuje po 3-4 dniach, gdy stężenie produktu leczniczego w surowicy krwi jest wyższe o 30-40% w porównaniu z dawką pojedynczą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W celu oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego u ludzi przeprowadzono badania toksyczności na zwierzętach dla obu składników produktu leczniczego: etynyloestradiolu i gestodenu, stosowanych oddzielnie lub w postaci produktu złożonego.

Podczas badań tolerancji układowej po podaniu wielokrotnym, nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, które mogłyby wskazywać na nieoczekiwane ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego u ludzi.

Badania toksyczności przewlekłej po podaniu dawek wielokrotnych nie wykazały potencjalnego działania nowotworowego. Jednakże należy mieć na uwadze, że steroidy płciowe mogą przyczynić się do wzrostu guzów i tkanek zależnych od wpływu hormonów.

Badania embriotoksyczności i teratogenności etynyloestradiolu oraz ocena działania obu składników produktu leczniczego na płodność zwierząt rodzicielskich, rozwój płodu, laktację i przebieg procesu reprodukcji, nie wykazały ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi po stosowaniu produktu leczniczego według zaleceń.

Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie wskazują na ich działanie mutagenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sodu wapnia edetynian
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-30
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna

Otoczka tabletki:

Żółcień chinolinowa (E 104)
Powidon K-90
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Talk
Wapnia węglan
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 21 tabletek drażowanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18802

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 październik 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 maja 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO