

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lindynette 75 mikrogramů/20 mikrogramů obalené tablety

### 2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

Jedna obalená tableta obsahuje gestodenum 75 mikrogramů a ethinylestradiolum 20 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna obalená tableta obsahuje 37,17 mg monohydrátu laktosy a 19,66 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety

Světle žluté kulaté bikonvexní cukrem obalené tablety, obě strany bez potisku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence otěhotnění.

Rozhodnutí předepsat přípravek Lindynette má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Lindynette v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak se přípravek Lindynette užívá

Tablety obsahují léčivé látky (aktivní tablety).

Tablety se musí užívat v pořadí uvedeném na blistru každý den přibližně ve stejnou denní dobu. Užívá se jedna tableta denně po 21 po sobě jdoucích dní, dále následuje 7denní přestávka v užívání. Následující den po přestávce v užívání se začínají užívat tablety z nového blistru. Krvácení z hormonálního spádu obvykle začíná 2. - 3. den po užití poslední tablety a nemusí skončit do zahájení užívání z nového blistru.

Jak začít užívat přípravek Lindynette

*Pokud (v předchozím měsíci) nebyla podávána žádná hormonální antikoncepce*

Začíná se prvním dnem menstruačního cyklu (tj. prvním dnem menstruačního krvácení). Užívání je možno zahájit také 2. - 7. den cyklu (např. v neděli), avšak v tomto případě se doporučuje používat po dobu prvních 7 dní prvního cyklu užívání tablet ještě doplňkovou bariérovou antikoncepci

metodu (např. kondom se spermicidy).

#### *Přechod z jiného CHC (kombinovaná hormonální antikoncepce)*

Žena má přednostně užít první tabletu přípravku Lindynette následující den po užití poslední aktivní tablety předchozí CHC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání tablet bez léčivé látky.

#### *Přechod z přípravků obsahujících pouze progestogen (antikoncepční tablety obsahující jen progestogen, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestogen (IUS)*

- Žena může přejít kterýkoli den z antikoncepčních tablet obsahujících jen progestogen tak, že následující den začne místo nich užívat přípravek Lindynette.
- Podávání přípravku Lindynette musí být zahájeno v den odstranění implantátu či nitroděložního tělíska.
- Podávání přípravku Lindynette musí být zahájeno v den, kdy má být podána další injekce.

Žena má být vždy upozorněna na nutnost použít ještě doplňkovou nehormonální metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dní podávání přípravku Lindynette.

#### *Užívání po potratu v prvním trimestru*

Užívání může začít okamžitě. Doplňková antikoncepce není nutná.

#### *Užívání přípravku po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolie v časném poporodním období by užívání přípravku Lindynette nemělo začít dříve, než 28 dní po porodu u nekojících matek, nebo po potratu ve druhém trimestru. Ženy mají být upozorněny, že po prvních 7 dní užívání tablet mají současně používat dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání přípravku Lindynette vyloučit těhotenství nebo počkat na první menstruační krvácení (viz také bod 4.4 Tromboembolická nemoc a arteriální tromboembolie a bod 4.6).

#### ***Zapomenutí užít tabletu***

Pokud dojde k opomenutí užít tabletu, a zvláště pokud zapomenuté tablety překročí do období intervalu bez užívání tablet, může dojít ke snížení antikoncepčního účinku.

- Když žena zapomene užít jednu tabletu, má si ji vzít nejpozději do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Další tablety se užívají v obvyklou dobu.
- Jestliže doba od užití poslední tablety **přesáhne 12 hodin**, antikoncepční ochrana může být snížena. Poslední zapomenutá tableta se má užít co nejdříve, jakmile si to žena uvědomí. Další tablety se užívají v obvyklou dobu, a to i v případě, že by v jeden den měly být užity dvě tablety. Avšak po následujících 7 dní je nutné používat nějakou doplňkovou nehormonální antikoncepční metodu.

Jestliže těchto 7 dní přesáhne přes poslední tabletu v blistru, po užití poslední tablety z prvního blistru se následující den pokračuje užitím první tablety z následujícího blistru. Tím se zabrání prodloužení přestávky v užívání tablet, což by mohlo zvýšit riziko vzniku ovulace.

V tomto případě není pravděpodobné, že by se krvácení z hormonálního spádu dostavilo před využíváním tablet z druhého blistru, ale v období užívání tablet může dojít ke špinění nebo ke krvácení ze spádu. Nedojde-li ke krvácení z hormonálního spádu ani po doužívání druhého blistru, je třeba nejprve vyloučit možnost těhotenství a teprve poté přípravek znovu začít užívat.

#### *Rady pro případ zvracení / průjmu*

Dojde-li ke zvracení nebo průjmu do 4 hodin po užití tablety, nemusí dojít k úplnému vstřebání

obsažených látek. V takovém případě se postupuje jako při zapomenuté tabletě (viz výše). Žena musí užít samostatnou tabletu (tablety) z náhradního blistru.

#### *Jak prodloužit cyklus*

Prodloužení cyklu žena docílí, jestliže místo přestávky mezi blistry užívá bez přerušení tablety z nového blistru přípravku Lindynette. Období bez menstruačního krvácení může trvat podle přání ženy až do využívání druhého blistru. V průběhu však může dojít ke krvácení z průniku nebo ke špinění. K pravidelnému užívání přípravku Lindynette se pak žena vrací po 7 dnech přestávky v užívání mezi blistry.

#### Zvláštní skupiny pacientek

##### *Starší ženy*

Užívání CHC není indikováno u žen po menopauze.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost CHC byly stanoveny u žen ve fertilním věku. Použití těchto přípravků před menarche není indikováno.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů:

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
  - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
  - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
  - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris)
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA)
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans)
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky

- závažná hypertenze
- závažná dyslipoproteinemie
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedenou v bodě 6.1
- Trombogenní valvulopatie
- Trombogenní poruchy srdeční frekvence
- Dědičná nebo získaná trombofilie
- Diagnostikovaný nebo suspektní karcinom prsu, nebo jiný diagnostikovaný nebo suspektní estrogen-dependentní nádor
- Jaterní adenom nebo karcinom nebo akutní jaterní onemocnění, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálu
- Vaginální krvácení neznámé etiologie
- Pankreatitida spojená s hypertriacylglycerolemií (nyní nebo v minulosti)
- Diagnostikované nebo suspektní těhotenství (viz bod 4.6)

Přípravek Lindynette je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir nebo léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kouření cigaret zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků užívání CHC. Toto riziko se zvyšuje s věkem a s mírou kouření a je zcela zřetelné u žen věku nad 35 let. Ženy, které užívají CHC, mají být důrazně upozorněny, že nesmí kouřit.

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Lindynette s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Lindynette ukončit.

#### Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Lindynette mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Lindynette, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Odhaduje se<sup>1</sup>, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6<sup>2</sup> případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

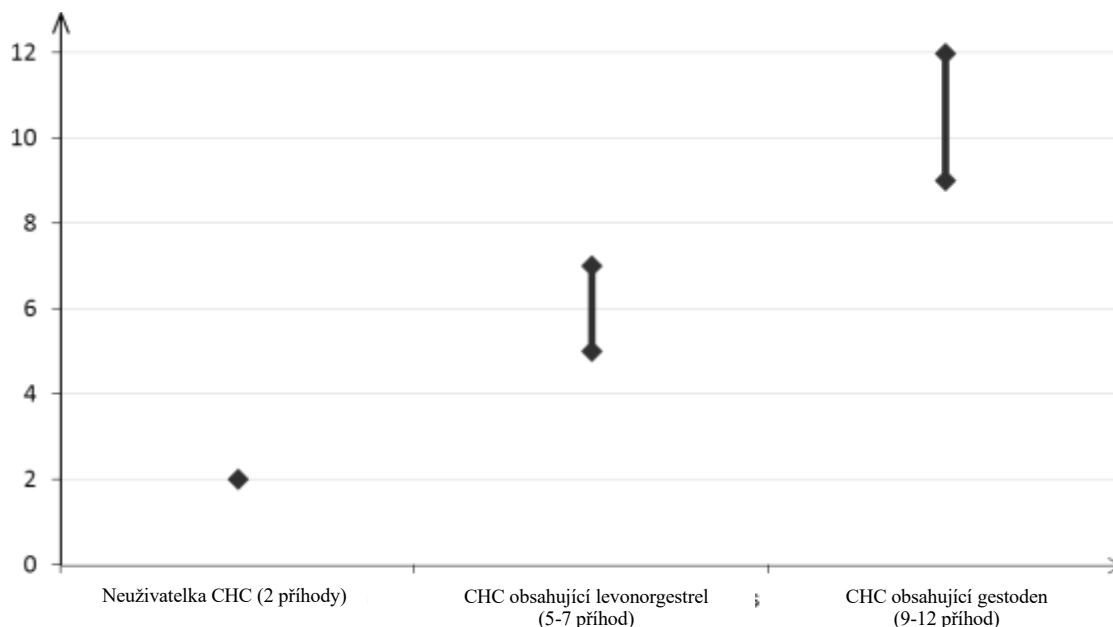
<sup>1</sup>Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních

rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

<sup>2</sup>Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

### Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok

Počet příhod  
VTE



Odhaduje se, že celkové relativní riziko vzniku příhod tromboembolické nemoci po užívání CHC obsahujících 30 µg ethinylestradiolu s desogestrem nebo gestodenem je 1,5 až 2,0 x vyšší než u přípravků obsahujících méně než 50 µg ethinylestradiolu a levonorgestrel. Incidence příhod tromboembolické nemoci po užívání CHC obsahujících levonorgestrel v kombinaci s méně než 50 µg ethinylestradiolu je přibližně 20 případů na 100 tisíc žen, které užívaly přípravek jeden rok. U CHC s obsahem 30 µg ethinylestradiolu v kombinaci s desogestrem nebo gestodenem je tato incidence přibližně 30-40 případů na 100 tisíc žen, které užívaly přípravek jeden rok, tj. o 10-20 případů na 100 tisíc žen za jeden rok užívání více.

Epidemiologické údaje nenaznačují nižší riziko vzniku tromboembolické nemoci pro kombinovanou perorální antikoncepci obsahující desogestrel nebo gestoden se 20 µg ethinylestradiolu v porovnání s přípravky obsahujícími 30 µg ethinylestradiolu.

Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelék CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Všechny uvedené informace mají být brány v úvahu při výběru vhodné antikoncepční metody a při předepisování CHC.

### Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelék CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Lindynette je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový

faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

| Rizikový faktor                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Poznámka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                               | Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.<br><br>Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory. | V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/antikoncepčních tablet/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Lindynette nebyl předem vysazen. |
| Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).                                                                                                                                                               | Pokud je suspekt ní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Další onemocnění související s VTE.                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Vyšší věk                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zvláště nad 35 let.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

#### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrat;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

### **Rizikové faktory ATE**

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Lindynette je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

| <b>Rizikový faktor</b>                                                                                                                           | <b>Poznámka</b>                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vyšší věk                                                                                                                                        | Zvláště nad 35 let                                                                                                                                                              |
| Kouření                                                                                                                                          | Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce. |
| Hypertenze                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                 |
| Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )                                                                                      | Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.                                                                                |
| Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku). | Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.                                        |

|                                                               |                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Migréna                                                       | Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby. |
| Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami. | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.                             |

### **Příznaky ATE**

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

### **Oční léze**

U žen užívajících CHC byla pozorována trombóza cév sítnice, která může vést k částečnému nebo úplnému oslepnutí. V případě příznaků, jako jsou poruchy vidění, protruze nebo diplopie, edém papily nebo vaskulární léze sítnice je třeba ihned přerušit užívání CHC a vyšetřit příčiny.

### **Krevní tlak**

U žen, užívajících CHC bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku.

U žen s hypertenzí, s hypertenzí v anamnéze nebo s chorobami spojenými s hypertenzí (včetně některých onemocnění ledvin) je lepší dát přednost jiné metodě antikoncepce. Pokud užívají CHC, doporučuje se jejich přísné sledování a při signifikantním zvýšení krevního tlaku okamžité přerušování užívání.

Používání CHC je kontraindikováno u žen s nezvládnutelnou hypertenzí (viz bod 4.3).

### **Karcinom reprodukčních orgánů**

#### **Karcinom děložního čípku**

Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro rakovinu děložního hrdla je přetrvávající infekce lidským papilomavirem.

Některé studie svědčí o možné spojitosti užívání CHC s rizikem intraepiteliálních nádorů nebo invazivní rakoviny děložního čípku v určité populaci žen. Stále však přetrvávají polemiky o tom, do jaké míry jsou tyto nálezy způsobeny rozdíly v sexuální chování a dalšími faktory. V případě nenormálního genitálního krvácení neznámého původu je třeba využít adekvátní diagnostické metody ke zjištění jeho příčiny.

#### *Karcinom prsu*

Metaanalýza výsledků 54 epidemiologických studií prokazuje mírně zvýšené relativní riziko (1,24) diagnostikované rakoviny prsu u žen užívajících CHC v porovnání s těmi, které ji nikdy neužívaly. Zvýšené riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení užívání CHC. Tyto studie neposkytují průkaz příčiny. Pozorované zvýšení rizika diagnostikované rakoviny prsu může být důsledkem časnějšího odhalení rakoviny prsu u uživatelů CHC (protože jsou pravidelněji klinicky sledovány), nebo důsledkem užívání CHC nebo důsledkem kombinace obou příčin. Protože rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, převýšení počtu diagnostikovaných případů u žen, které užívají nebo užívaly CHC, je malé v porovnání s celoživotním rizikem rozvoje rakoviny prsu. U uživatelů perorální antikoncepce je diagnostikovaná rakovina prsu klinicky méně rozvinutá než u žen, které nikdy perorální antikoncepci neužívaly.

#### *Jaterní neoplazie/Jaterní onemocnění*

Užívání CHC je ve velmi vzácných případech spojeno s jaterním adenomem a v extrémně vzácných případech s hepatocelulárním karcinomem. Riziko se zvyšuje s délkou užívání CHC. Ruptura adenomu jater může skončit úmrtím v důsledku intraabdominální hemoragie.

U pacientek s cholestázou v důsledku užívání CHC v anamnéze nebo u žen, které měly cholestázu v těhotenství, je rozvoj těchto stavů při užívání CHC pravděpodobnější. Jestliže tyto pacientky užívají CHC, mají být pozorně sledovány a pokud se stavy vrátí, je třeba užívání CHC ukončit.

Po podávání CHC bylo hlášeno hepatocelulární poškození. Časné odhalení hepatocelulárního poškození vyvolaného lékem a vysazení léku může snížit závažnost hepatotoxicity. Je-li diagnostikováno hepatocelulární poškození, pacientky by měly ukončit užívání CHC, začít používat některou formu nehormonální antikoncepce a poradit se s lékařem.

Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí si mohou vynutit přerušení užívání CHC, dokud se funkce jater nevrátí k normálu.

#### *Deprese*

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražd a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Pacientky, které se v průběhu užívání perorální antikoncepce stávají signifikantně depresivními, mají přerušit medikaci a používat alternativní metodu antikoncepce, aby bylo možné zjistit, zda symptomy mají souvislost s užíváním léku. Ženy s depresí v anamnéze mají být pečlivě sledovány, a pokud se deprese vrátí a má těžký průběh, je třeba užívání přípravku přerušit.

#### *Migréna/bolest hlavy*

Nástup nebo exacerbace migrény nebo rozvoj bolesti hlavy s novými příznaky, které se opakují, přetrvávají, nebo jsou závažné, vyžadují přerušení užívání CHC a vyšetření příčiny.

Ženy s migrénou (zvláště spojenou s auroou), které užívají CHC, mají zvýšené riziko iktu (viz bod 4.3).

### Imunitní

#### Angioedém

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

### UPOZORNĚNÍ

#### **Lékařské vyšetření/konzultace**

Před dalším zahájením léčby přípravkem Lindynette má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4).

Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Lindynette v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena má také být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatelky a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Obdobné lékařské vyšetření se má periodicky opakovat po celou dobu užívání CHC.

#### Účinek na hladiny sacharidů a lipidů

U uživatelek CHC byla pozorována glukosová intolerance. Pacientky s diabetem nebo s poruchou glukosové tolerance, které užívají CHC, mají být pečlivě monitorovány (viz bod 4.3).

Malý podíl žen má nežádoucí změny hladin lipidů při užívání CHC. U žen s nezvládnutelnou dyslipidemií se má uvažovat o nehormonální antikoncepci. U malého počtu uživatelek CHC se může rozvinout perzistentní hypertriacylglycerolemie. Zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi může vést k pankreatitidě a dalším komplikacím.

Estrogeny zvyšují sérové hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL cholesterol), zatímco u řady progestinů bylo zjištěno snížení hladiny HDL cholesterolu. Některé progestiny mohou zvyšovat hladiny lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) a mohou ztížit zvládnutí hyperlipidemie. Výsledný účinek CHC závisí na vyváženosti dávek estrogenu a progestinu a na typu a celkovém množství progestinů v antikoncepčním přípravku. Při výběru vhodného CHC je třeba brát v úvahu dávky obou hormonů.

Pokud se ženy léčené na hyperlipidemii rozhodnou užívat CHC, je třeba je pečlivě sledovat.

#### Genitální krvácení

U některých žen se během intervalu bez užívání tablet nemusí dostavit krvácení z hormonálního spádu. Pokud nebyla CHC správně užívána předtím, než došlo k prvnímu vynechání krvácení z hormonálního spádu, nebo pokud se nedostaví krvácení z hormonálního spádu 2krát za sebou, je třeba ihned přerušit užívání a až do vyloučení možného těhotenství používat náhradní nehormonální metodu antikoncepce.

U žen užívajících CHC se může objevit krvácení z průniku/špinění, a to zvláště v průběhu prvních 3 měsíců užívání. Pokud tyto stavy přetrvávají nebo se opakují, je třeba uvažovat o nehormonální příčině a využít k tomu přiměřené diagnostické metody. Po vyloučení patologických jevů je možno pokračovat v užívání CHC nebo může problém vyřešit užívání jiného přípravku.

U některých žen se po přerušení užívání může objevit amenorea (někdy s anovulací) nebo oligomenorea, zvláště pokud se tyto stavy objevovaly již před užíváním přípravku.

#### Ostatní

Průjem a zvracení mohou redukovat absorpci léčivých látek, což může vést ke snížení jejich koncentrací v séru (viz také body 4.2 a 4.5).

### **Zvýšení hladin ALT**

Během klinických studií u pacientek léčených pro infekci virem hepatitidy C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo ke zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz body 4.3 a 4.5).

### Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje laktosu a sacharosu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukosy, se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy nebo sacharózo-isomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léky a další formy interakce**

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

### Farmakodynamické interakce

Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu nebo glekaprevir/pibrentasvir může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba užívatelky přípravku Lindynette před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Lindynette je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

### Farmakokinetické interakce

#### Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Lindynette

Mohou se objevit interakce s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a /nebo k selhání antikoncepce.

### *Postup*

Indukce enzymů byla pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat přibližně 4 týdny.

### *Krátkodobá léčba*

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají přechodně použít navíc k užívání COC bariérovou nebo jinou metodu antikoncepce. Bariérovou metodu je třeba používat po celou dobu léčby současně podávaným léčivým přípravkem a dalších 28 dní po jejím ukončení. Pokud současné užívání

léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blister COC začít užívat ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

#### *Dlouhodobá léčba*

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy je doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda antikoncepce.

V literatuře byly popsány následující interakce

*Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), např.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, fenylbutazon, dexametazon, rifampicin, rifabutin a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát, modafinil a přípravky obsahující rostlinný přípravek třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

#### *Látky s různým účinkem na clearance COC*

Při současném podávání s COC mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteáz a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvýšit nebo snížit plasmatické koncentrace estrogenů a progestinů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto je třeba se seznámit s informací o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoli pochybností má žena léčená inhibitorem protézy nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou metodu antikoncepce.

Další příklady látek, které mohou snížit koncentrace ethinylestradiolu v séru:

Jakékoli látky, které snižují dobu průchodu gastrointestinálním traktem a tím i absorpci (např. laxativa).

Příklady látek, které mohou zvyšovat koncentrace ethinylestradiolu v séru:

- Atorvastatin
- Kompetitivní inhibitory sulfationu ve stěně gastrointestinálního traktu, jako je askorbová kyselina (vitamin C) a paracetamol
- Látky inhibující izoenzymy cytochromu P450 3A4, jako je indinavir, flukonazol, vorikonazol a troleandomycin.

#### Účinky přípravku Lindynette na jiné léčivé přípravky

Perorální antikoncepční přípravky mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin, teofylin, kortikosteroidy) nebo snižovat (např. lamotrigin).

#### Jiné formy interakce

Troleandomycin může během současného podávání s CHC zvýšit riziko intrahepatální cholestázy. U pacientek léčených flunarizinem bylo hlášeno zvýšení rizika galaktorey užíváním perorální antikoncepce.

#### **Laboratorní vyšetření**

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních vyšetření včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických

hladin proteinů (vazebných), např. kortikosteroidy vázícího globulinu a frakcí lipidů nebo lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Před zahájením užívání přípravku Lindynette je třeba vyloučit těhotenství. Pokud dojde k početí v průběhu užívání CHC, přípravek se musí okamžitě přestat užívat. Neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že estrogen a progestin obsažený v CHC poškodí vyvíjející se dítě v případě nechtěného početí během užívání CHC. Viz bod 4.3.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Lindynette (viz body 4.2 a 4.4).

##### Kojení

V mléce kojících matek byla identifikována malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo metabolitů a u kojených dětí bylo pozorováno několik nežádoucích účinků, např. žloutenka a zvětšení prsů. CHC mohou ovlivnit kojení tak, že mohou snížit produkci a změnit složení mateřského mléka.

Užívání CHC v období kojení se obecně nedoporučuje až do úplného odstavení dítěte.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle kategorií frekvencí:

|              |                                 |
|--------------|---------------------------------|
| Velmi časté  | $\geq 1/10$                     |
| Časté        | $\geq 1/100$ až $<1/10$         |
| Méně časté   | $\geq 1/1\,000$ až $<1/100$     |
| Vzácné       | $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$ |
| Velmi vzácné | $<1/10\,000$                    |
| Není známo   | z dostupných údajů nelze určit  |

##### Popis vybraných nežádoucích účinků

Podávání CHC vyvolávalo:

- zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.
- zvýšené riziko rozvoje intraepiteliálních nádorů a rakoviny děložního čípku;
- zvýšené riziko diagnózy rakoviny prsu;
- zvýšené riziko benigních jaterních nádorů (např. fokální nodulární hyperplazie, jaterní adenom).

| <b>Frekvence</b>                                                               | <i><b>Velmi časté</b></i><br>≥1/10 | <i><b>Časté</b></i><br>≥1/100 až <1/10         | <i><b>Méně časté</b></i><br>≥1/1000 až <1/100                                                           | <i><b>Vzácné</b></i><br>≥1/10000 až <1/1000                                                                                                 | <i><b>Velmi vzácné</b></i><br><1/10000     | <i><b>Není známo</b></i><br>z dostupných údajů nelze určit |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA 16.1</b>                     |                                    |                                                |                                                                                                         |                                                                                                                                             |                                            |                                                            |
| <b>Infekce a infestace</b>                                                     |                                    | vaginální infekce včetně vaginální kandidózy   |                                                                                                         |                                                                                                                                             |                                            |                                                            |
| <b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b> |                                    |                                                |                                                                                                         |                                                                                                                                             | hepatocelulární karcinom                   |                                                            |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                                              |                                    |                                                |                                                                                                         | anafylaktické/ anafylaktoidní reakce včetně velmi vzácných případů kopřivky, angioedém a závažné reakce s respiračními a oběhovými příznaky | exacerbace systémového lupus erythematodes | exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému       |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                                            |                                    | změny tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení) | změny hladin sérových lipidů včetně hypertriacylglycerolemie, změny chuti k jídlu zvýšení nebo snížení) | snížení hladiny kyseliny listové v séru*, intolerance glukosy                                                                               | zhoršení porfyrie                          |                                                            |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                                                   |                                    | poruchy nálady včetně deprese, změny libida    |                                                                                                         |                                                                                                                                             |                                            |                                                            |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                               | bolest hlavy včetně migrény        | nervozita, závrať                              |                                                                                                         |                                                                                                                                             | zhoršení chorey                            |                                                            |

|                                             |                            |                                                                                                                                                            |                                                                           |                                                                   |                                                 |                                                                    |
|---------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy oka</b>                          |                            |                                                                                                                                                            |                                                                           | nesnášenlivost kontaktních čoček                                  | neuritida optiku**, trombóza cév sítnice        |                                                                    |
| <b>Cévní poruchy</b>                        |                            |                                                                                                                                                            |                                                                           | venózní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE) | zhoršení křečových žil                          |                                                                    |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>           |                            | nauzea, zvracení, bolest břicha                                                                                                                            | křeče břicha, nadýmání                                                    |                                                                   | pankreatitida, ischemická kolitida              | zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)  |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>       |                            |                                                                                                                                                            |                                                                           | cholestatická žloutenka                                           | onemocnění žlučníku včetně cholelithiázy**<br>* | hepatocelulární poškození (např. hepatitida, porucha funkce jater) |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>        |                            | akné                                                                                                                                                       | exantém, chloasma (melasma), které může přetrvávat; hirsutismus, alopecie | erythema nodosum                                                  | erythema multiforme                             |                                                                    |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>       |                            |                                                                                                                                                            |                                                                           |                                                                   | hemolyticko-uremický syndrom                    |                                                                    |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b> | krvácení z průniku/špinění | bolest prsů, citlivost prsů, zvětšení prsů, výtok, dysmenorhea, změna menstruačního krvácení, změna ektopia (ektopia) děložního čípku a sekrece, amenorhea |                                                                           |                                                                   |                                                 |                                                                    |

|                                                  |                             |  |                     |  |  |  |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------|--|--|--|
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> | zadržování tekutin/<br>edém |  |                     |  |  |  |
| <b>Vyšetření</b>                                 |                             |  | triacylglycerolemie |  |  |  |

- \* Užívání CHC může snížit hladiny folátů v séru. To může být klinicky významné, pokud žena otěhotní krátce po vysazení CHC.
- \*\* Zánět očního nervu může vést k částečnému nebo úplnému oslepnutí.
- \*\*\* CHC může zhoršit existující poruchy žlučníku a může urychlit rozvoj těchto nemocí u žen, které byly předtím bez příznaků.

#### *Interakce*

Výsledkem interakce jiných léků (induktory enzymů) s perorální antikoncepcí mohou být krvácení z průniku a /nebo selhání antikoncepce.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Příznaky předávkování perorální antikoncepce u dospělých a dětí mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, citlivost a bolestivost prsů, závratě, bolesti břicha, ospalost/únavu; u žen se může objevit krvácení z hormonálního spádu. Neexistuje specifické antidotum a další léčení, je-li nezbytné, se řídí příznaky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, progestiny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA10.

#### Mechanismus účinku

CHC účinkuje tak, že potlačuje gonadotropiny. Ačkoli primárním mechanismem tohoto účinku je inhibice ovulace, spolupůsobí i další faktory, jako je změna cervikální sekrece (která činí přístup spermií do dělohy obtížnějším) a změny endometria (snižuje se pravděpodobnost nidace vajíčka). Pokud se CHC užívá důsledně a správně, pravděpodobné selhání je 0,1 % ročně, ale míra selhání během obvyklého použití je 5 % ročně pro všechny druhy perorální antikoncepce. Účinnost většiny metod antikoncepce závisí na spolehlivosti, s níž jsou používány. Selhání je pravděpodobnější, jestliže se vynechá užití tablet.

Následující nekontraseptivní zdravotní přínosy jsou podloženy epidemiologickými studiemi

rozsáhlého užívání CHC, obsahující vyšší dávky než 35 µg ethinylestradiolu nebo 50 µg mestranolu.

Účinky na menstruaci:

- Pravidelnější menstruační cyklus
- Snížení ztrát krve a snížení výskytu anemie z nedostatku železa
- Snížený výskyt dysmenorey

Účinky spojené s inhibicí ovulace:

- Snížení incidence funkčních ovariálních cyst
- Snížení incidence ektopických těhotenství

Další nekontraseptivní zdravotní přínosy:

- Snížení incidence fibroadenomů a fibrocystických změn prsu
- Snížení incidence akutních zánětlivých onemocnění pánevních orgánů
- Snížení incidence rakoviny endometria
- Snížení incidence rakoviny ovarií

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Gestoden**

#### Absorpce

Gestoden se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Po perorálním podání dochází k minimální metabolické přeměně při prvním průchodu játry a látka má téměř úplnou biologickou dostupnost (99 %). Po jednotlivé dávce se dosahuje maximální koncentrace v séru do 1 hodiny.

#### Distribuce

V séru se gestoden primárně váže (50 – 70 %) na proteiny (SHBG) a v menší míře na albumin. Pouze minimální podíl gestodenu (1 – 2 %) je v plasmě přítomen ve formě volné látky. Ta má obzvláště vysokou afinitu ke specifické vazbě na SHBG. Po opakovaném podání je možno v plasmě pozorovat akumulaci gestodenu. Ustáleného stavu látky se dosahuje ve druhé polovině léčebného cyklu.

#### Biotransformace

Gestoden je úplně metabolizován redukcí 3-keto skupiny a  $\Delta$ -4 dvojné vazby a postupnou hydroxylací. Přítomnost gestodenu neměla žádný signifikantní účinek na kinetiku ethinylestradiolu při současném podání gestodenu s ethinylestradiolem.

#### Eliminace

Sérové hladiny gestodenu se snižují ve dvou fázích. Po opakovaném perorálním podání přípravku Lindynette se zvyšuje celkový poločas gestodenu na 20 - 28 hodin. Metabolity gestodenu jsou vyloučeny z velké míry močí a dále stolicí.

### **Ethinylestradiol**

#### Absorpce

Ethinylestradiol se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. V důsledku výrazného first- pass metabolismu je jeho průměrná biologická dostupnost asi 40 - 60 % a značně závisí na interindividuální variabilitě. Po jednotlivé dávce se dosahuje maximální sérové koncentrace do 1 - 2 hodin.

#### Distribuce

Ethinylestradiol se silně váže na sérový albumin (98 %), a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Po opakované perorální dávce se zvyšuje plasmatická koncentrace ethinylestradiolu asi o 25 – 50 %, ustáleného stavu se dosahuje v průběhu druhé poloviny léčebného cyklu.

#### Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci a prochází enterohepatálním oběhem. Je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací enzymy cytochromu P450 za vzniku celé řady hydroxyl- a metylderivátů, které jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou.

#### Eliminace

Celkový poločas eliminace ethinylestradiolu v ustáleném stavu je přibližně 16 - 18 hodin. Dispoziční křivka ukazuje snižování sérových hladin ve dvou fázích. Metabolity jsou vyloučeny z velké míry stolicí a dále močí.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologické studie na zvířatech vyhodnocující možný dopad užívání přípravku na lidi byly provedeny nejdříve pro obě komponenty přípravku, ethinylestradiol a gestoden, a pak pro jejich kombinaci.

Během systémové toleranční studie po opakovaném podávání nebyly prokázány žádné účinky, které by ukazovaly na neočekávané riziko pro lidi.

Studie akutní toxicity neprokázaly riziko akutního nepříznivého efektu v případech náhodného užití mnohonásobné denní dávky.

Toxikologické studie sledující možnou tumorogenní aktivitu dlouhodobých, opakovaných dávek neprokázaly tumorigenní potenciál v případě terapeutického užití přípravku u lidí. Nicméně je třeba mít na mysli, že pohlavní steroidy mohou zvýšit růst určitých tkání a nádorů závislých na těchto hormonech.

Studie embryotoxicity a teratogenity ethinylestradiolu a vyhodnocení efektu dané kombinace na fertilitu živočišných rodičů, fetální vývoj, laktaci a rozmnožování potomků neukázaly na nebezpečí nežádoucích účinků na lidi při doporučeném podávání přípravku. V případě náhodného užití přípravku po otěhotnění je indikováno okamžité ukončení léčby.

Studie *in vitro* a *in vivo* prováděné s ethinylestradiolem a gestodenem neukazují na mutagenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Natrium-kalcium-edetát, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, povidon K 30, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, chinolinová žluť, povidon K 90, oxid titaničitý, makrogol 6000, mastek, uhličitan vápenatý, sacharosa.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/PVC/PVDC blistr, příbalová informace v českém jazyce, krabička.

Krabička obsahuje 3 etikety na blistr s českými zkratkami dnů v týdnu.

Velikost balení:

3x 21 obalených tablet.

#### **Upozornění:**

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Rumunsko) je přípravek registrován pod názvem Karissa. Tento název je uveden na blistru.

Text na blistru je v rumunštině.

Překlad textu je uvedený v příbalové informaci.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko

#### **SOUBĚŽNÝ DOVOZCE**

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/184/03-C/PI/002/16

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 01.03.2017

Datum posledního prodloužení registrace: 08.02.2022

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19.07.2022