

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LINDYNETTE 20, 0,075 mg/0,02 mg kaetud tabletid

LINDYNETTE 30, 0,075 mg/0,03 mg kaetud tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

LINDYNETTE 20 - kaetud tablett sisaldab 0,075 mg gestodeeni ja 0,02 mg etüüülöstradiooli;

LINDYNETTE 30 - kaetud tablett sisaldab 0,075 mg gestodeeni ja 0,03 mg etüüülöstradiooli.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): laktoosmonohüdraat ja sahharoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kaetud tabletid.

Kahvatukollased ümmargused kaksikkumerad suhkrukattega tabletid, mille kummalegi küljele ei ole midagi kirjutatud.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Preparaadi väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski koos selle ravimiga võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Tablette tuleb võtta pakendil näidatud järjekorras, iga päev soovitatavalt samal kellaajal koos piisava koguse veega. Võtta tuleb 1 tablett ööpäevas, 21 päeva järjest. Enne iga järgneva pakendi alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba intervall, mille jooksul tekib menstruaatsioonitaoline vereeritus. See algab tavaliselt 2...3 päeval pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendi kasutuselevõttu.

*Kui varem ei ole hormonaalset rasestumisvastast preparaati kasutatud:*

Tablettide võtmisega alustatakse normaalse menstruaaltsükli esimesel päeval (menstruaalverejooksu esimene päev). Alustada võib ka 2...5 tsüklipäeval, kuid sel juhul on soovitatav tabletivõtmise esimese tsükli esimese 7 päeva jooksul kasutada lisaks mõnda mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom või spermitsiid).

*Üleminek teiselt kombineeritud suukaudselt rasestumisvastaselt preparaadilt:*

Esimene Lindynette tablett tuleb võtta päeval, mis järgneb eelmise rasestumisvastase ravimi viimase aktiivse tableti võtmise päevale.

*Üleminek ainult gestageeni sisaldavalt preparaadilt (minipill, süst, implantaat):*

Minipillilt võib ümber lülituda suvalisel päeval; esimene Lindynette tablett tuleb võtta järgmisel päeval pärast minipilli kasutamise lõpetamist, implantaadi eemaldamise päeval, süste toime lõppemise päeval. Kõigil neil juhtudel peab esimesel 7 tableti võtmise päeval lisaks kasutama mõnda mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom või spermitsiidid).

*Pärast raseduse esimesel trimestril tehtud aborti:*

Lindynette'i kasutamist võib alustada koheselt. Sel juhul ei ole vajadust täiendavate rasestumisvastaste abinõude järele.

*Pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti :*

Vt ka lõik 4.6. Soovitav on alustada 28 päeva pärast sünnitust (kui naine ei imeta) või raseduse teisel trimestril tehtud aborti. Soovitav on esimesel 7 tableti võtmise päeval kasutada täiendavalt mõnda mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom või spermitsiidid). Kui kaitsmata vahekord on toimunud enne tablettide võtmise algust, tuleb enne Lindynette-ravi alustamist välistada rasedus või oodata järgmise menstruatsioonini.

*Kui tablett on jäänud õigel ajal võtmata:*

Kui ununenud on üks tablett, tuleb see võtta nii kiiresti kui võimalik ja *kui hiljaks on jäänud vähem kui 12 tundi*, on rasestumisvastane toime säilinud. Järgnevad tabletid tuleb võtta tavalisel kellaajal.

*Kui on möödunud rohkem kui 12 tundi*, võib tableti rasestumisvastane toime olla nõrgenenud ja soovitatav on täiendav kontratseptsioon järgneva 7 päeva jooksul.

Kui tablett unustati võtmata tsükli esimese või teise nädala jooksul ning eelnenud 7 päeva jooksul on tablette võetud regulaarselt, võetakse ununenud tablett koheselt ja jätkatakse tablettide regulaarse manustamisega. Kui tablett unustati võtmata tsükli lõpus, siis võtmata jäänud tabletti ei võeta, ent jätkatakse regulaarse tablettide võtmisega ning alustatakse järgmist tsüklit ilma 7-päevase vaheta; viimasel juhul on vajalik täiendava kontratseptsiooni kasutamine 7 päeva jooksul. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ning mida lähemale jääb see tabletivabale intervallile, seda suurem on rasestumisoht.

*Oksendamine:*

Kui naine oksendab 3...4 tundi pärast tableti võtmist, ei pruugi ravimi imendumine olla täielik. Sellisel juhul tuleks rakendada sama skeemi, mida vahelejäänud tableti puhul (*vt ülal*). Kui naine ei taha senist tableti võtmise graafikut muuta, peaks ta võtma lisatableti teisest pakendist.

*Menstruatsiooni edasilükkamine või indutseerimine:*

Tsükli pikendamiseks peab ära jätma tabletivaba perioodi ning alustama uue pakiga kohe pärast eelmise lõpetamist. Tsüklit võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamisega seoses võib tekkida määriv veritsus või nn läbimurdeveritsus. Sel puhul on soovitatav regulaarset Lindynette'i võtmist jätkata pärast 7-päevast tabletivaba intervalli.

Kui soovitakse menstruatsiooni algust nihutada mõnele teisele päevale, tuleb tabletivaba intervalli vastavalt lühendada. Mida lühemaks jääb tabletivaba intervall, seda väiksem on menstruatsiooni esinemise võimalus ning suurem määri va vereerituse võimalus teise paki kasutamise ajal (sarnaselt tsükli pikendamisele).

### **4.3 Vastunäidustused**

Östrogeeni-gestageeni sisaldavaid ravimikombinatsioone ei tohi kasutada järgmiste seisundite puhul (seisundi ilmnemisel tuleb tablettide võtmine koheselt lõpetada):

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
  - o Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).

- Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
  - Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
  - Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
- Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
  - Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
  - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
  - Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
  - Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
    - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
    - raske hüpertensioon;
    - raske düslipoproteineemia.
- rasedus (või selle kahtlus);
- lipiidide metabolismi häired;
- sirprakuline aneemia;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- porfüüria;
- hemolüütilis-ureemiline sündroom anamneesis;
- aktiivne maksahaigus, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud; Dubin-Johnsoni sündroom, Rotori sündroom, sapikivitõbi;
- maksatuumor anamneesis (hea- ja pahaloomuline);
- rinnanäärme- või endomeetriumi vähk või nende seisundite esinemine anamneesis;
- diagnoosimata ebanormaalne vaginaalne verejooks;
- rinnaga toitmine;
- *mola hydatidosa* evakuatsiooni järgselt, kuni plasma ja uriini gonadotropiinitase ei ole normaliseerunud;
- rasedusaegne või idiopaatiline ikterus anamneesis;
- *herpes gestationis* anamneesis;
- rasedusaegne otoskleroosi süvenemine anamneesis;
- migreen – tüüpilise fokaalse auraga, raskekujuline (kestusega üle 72 tunni vaatamata ravile) või ergotamiini derivaatidega ravitav;

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Lindynette'i sobivust arutada koos naisega. Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Lindynette'i kasutamine tuleb katkestada.

Ravi lõpetamise või jätkamise otsuse peab alati tegema arst.

*Vereringehäired:* Epidemioloogilised uuringud on viidanud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamise ning kõrgeenenud arteriaalse ja venoosse tromboosi/trombembolise häirete (müokardiinfarkt, süvaveenide tromboos, kopsuemboolia) riski seosele.

Trombootilised/trombembolised häired võivad ilmned kõigi kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamise korral, kuid nende esinemissagedus madala östrogeenisaldusega (<30 µg) preparaadi kasutamisel on harv.

Väga harva on kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutajatel esinenud maksa-, mesenteeriumi-, neerude või reetina veresoonte tromboosi. Siiski, otsene seos nimetatud seisundite ja kombineeritud rasestumisvastaste preparaatide kasutamise vahel ei ole tõestatud.

Trombootiliste/trombembolise häirete risk suureneb seoses vanuse kasvu, teatud kaasnevate haiguste, suitsetamise ja positiivse pereanamneesiga. Neil juhtudel on enne ravimi kasutamist soovitatav vastava eriala arsti konsultatsioon ning eelsoodumust näitavate analüüside tegemine (antitrombiin III puudulikkus, C-valgu puudulikkus, S-valgu puudulikkus, antifosfolipiidantikehad).

Kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi võtmine tuleb peatada 4 nädalat enne plaanilist operatsiooni. Ravi võib uuesti alustada 2 nädalat pärast täielikku remobilisatsiooni.

Migreenihoogude sageduse või raskusastme muutused, mis võib olla tserebrovaskulaarse haiguse eelnähtudeks, võib nõuda kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi võtmise lõpetamist.

Järgnevalt on toodud peamised riskifaktorid, millega Lindynette'i väljakirjutamisel tuleb arvestada. Ühe järgneva riskifaktori esinemisel tuleb Lindynette'i kasutada ettevaatusega, kahe ja enama riskifaktori koosesinemisel tuleb Lindynette'i kasutamist vältida.

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski, võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Lindynette'il, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Lindynette'i kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

Hinnanguliselt<sup>1</sup> tekib VTE ühe aasta jooksul 9...12 naisel 10 000-st, kes kasutavad gestodeeni sisaldavaid KHK-sid; levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate seas on vastav näitaja ligikaudu kuus juhtu<sup>2</sup>.

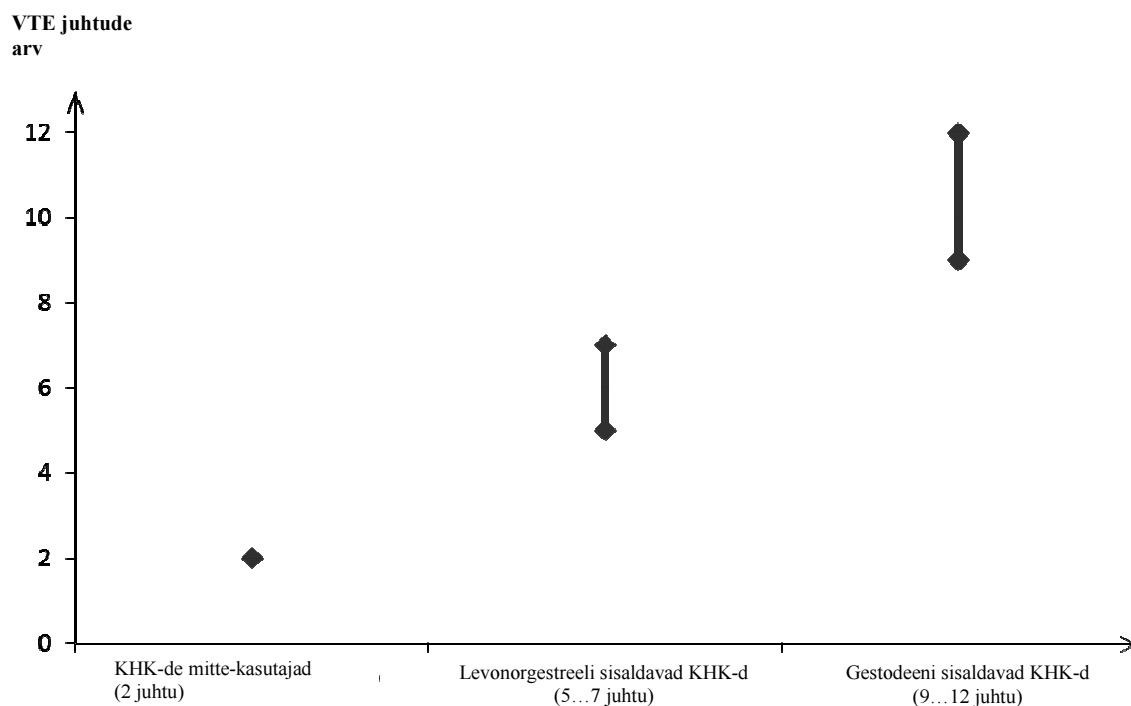
VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

<sup>1</sup> Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

<sup>2</sup> Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

## VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites.

Puudub ühtne seisukoht selle kohta, kas need on seotud KHK-de kasutamisega või mitte.

### VTE riskifaktorid

KHK kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suureneda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel).

Lindynette on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

**Tabel. VTE riskifaktorid**

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m <sup>2</sup> )	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma	Nendel juhtudel on soovitatav plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud

Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	rasestumisvastast vahendit. Kui Lindynette'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

Puudub üksmeel varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

### **VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)**

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistele kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rinnakeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, köha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

### **Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk**

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

### **ATE riskifaktorid**

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). [Väljamõeldud nimi] on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

**Tabel. ATE riskifaktorid**

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivald soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m <sup>2</sup> )	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

### **ATE sümptomid**

Sümptomite ilmnemisel tuleb naistele soovitada kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimise raskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;

- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõrapiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, sedehyäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Lindynette'i kasutamine tuleb koheselt lõpetada järgmistel juhtudel:

- ootamatu tugev valu rindkeres või kõhus;
- järsult tekkinud hingamishäired, verikõha;
- ootamatu tõsine valu ühes jalas;
- neuroloogiliste häirete ilmnemine (sh nägemishäired); raskekujuline depressioon;
- hepatiit, ikterus;
- vererõhu tõus >160/>100 mmHg.

*Tuumorid:* Mõned epidemioloogilised uuringud viitavad sellele, et kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide pikaajaline kasutamine võib suurendada emakakaelavähi riski. Seos võis ilmned ka muude faktorite tõttu, nt inimese papilloomiviirus (HPV).<sup>54</sup> epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi kasutajatel on veidi kõrgeenenud rinnavähi suhteline risk (RR=1,24). See risk väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast ravimi kasutamise lõpetamist. Suurenenud riski põhjuseks võib olla varasem rinnavähi diagnoosimine kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi kasutajatel, ravimi bioloogiline toime või mõlema teguri koostoime.

Harva on kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi kasutajatel täheldatud maksa healoomuliste kasvajate teket, veel harvem pahaloormuliste kasvajate teket. Tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise ja intraabdominaalse verejooksu korral tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada ka maksatumoriga.

*Toime süsivesikute ja lipiidide metabolismile:* Suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel on täheldatud glükoosi tolerantsuse vähenemist.

Pillide kasutamise ajal on täheldatud hüpertriglütserineemiat. On leitud, et progestiini sisaldavad preparaadid vähendavad plasma HDL kolesterooli taset. Kuna östrogeenid suurendavad HDL-i kolesterooli sisaldust, siis suukaudsete kontratseptiivide toime sõltub östrogeeni- ja progestiiniannuse tasakaalust ning kontratseptiivis kasutatud progestiini iseloomust ja absoluutsest hulgast.

*Muud seisundid:* Väga harva on kirjeldatud reetina tromboosi juhte naistel, kes kasutavad kombineeritud rasestumisvastaseid preparaate. Nägemishäirete tekkimise korral tuleb Lindynette'i kasutamine koheselt lõpetada.

Ägeda ja kroonilise maksahaiguse ägenemise korral, samuti ikteruse tekkimisel tuleb Lindynette'i tarvitamine lõpetada.

Ravi tuleb lõpetada allergiliste reaktsioonide ilmnemisel (nahasügelus, lööve jne) ning epileptiliste krampide ilmnemisel.



Naised, kellel on kalduvus kloasmi tekkeks, peaksid Lindynette'i kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse ning ultraviolettkiirguse eest.

### **Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon**

Enne [väljamõeldud nimetus] alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Lindynette'i riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomite, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehte tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Uuringute sagedus ja olemus peavad põhinema kehtival ravijuhisel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuste (AIDS) ega teise sugulisel teel levivate haiguste eest.

*Vähenenud tsükli kontroll:* Östrogeen/gestageen kombinatsiooni kasutamisel võib ilmuda ebaregulaarne vaginaalne vereeritus, eriti esimese kasutamiskuu jooksul. Seetõttu on veritsuse tõsidust võimalik hinnata alles pärast ravimiga kohanemist, mis tavaliselt võtab aega umbes 3 tsükli. Kui veritsused jäävad ebaregulaarseks või muutuvad ebaregulaarseks pärast eelnevalt regulaarseid tsikleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning uurida patsienti maliigsuse ja raseduse välistamiseks.

Mõnel naisel ei pruugi tabletivaba intervalli ajal menstruaatsioonitaolist vereeritust tekkida. Kui naine on võtnud ravimit täpselt vastavalt juhendile, on rasedus vähetõenäoline. Kui tablette ei ole võetud korrapäraselt, tuleb enne ravi jätkamist välistada rasedus.

Lindynette sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

Lindynette sisaldab ka sahharoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoosi talumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon või sahharoos-isomaltasi defitsiit, ei tohi seda ravimit võtta.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ravimid, mis indutseerivad maksa mikrosomaalseid ensüüme (nagu rifampitsiin, rifabutiin, barbituraadid, fenüülbutasoon, karbamasepiin, primidoon, fenütoiin, topiramaat, griseofulviin ja ritonaviiir), võivad vähendada etüüülöstradioli plasmakontsentratsiooni. Naised, kes tarvitavad nimetatud ravimeid, peavad samaaegse ravi ajal ja 7 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Rifampitsiini ja rifabutiini korral tuleb täiendavat mittehormonaalset meetodit kasutada 4 nädala jooksul pärast ravimi manustamise lõpetamist.

Samuti võivad interaktsioonid tekkida mikrosomaalsete ensüümide inhibiitoritega, mille tulemusena võib etüüülöstradioli kontsentratsioon plasmas suurendada (nt itrakonool, flukonool – kuigi on teateid ka kontratseptiivse toime vähenemisest viimaste kasutamise ajal).

Kõhulahtisus võib suurendada või ka vähendada hormoonide absorptsiooni soolest. Soolepassaži aeglustavad ravimid võivad vähendada hormoonide kontsentratsiooni veres.

Seedetrakti seinas toimub etüüülöstradioli sulfateerimine; ravimid, mis toimivad sulfateerimise inhibiitoritena (nt askorbiinhape), võivad suurendada etüüülöstradioli biosaadavust.

Etüüülöstradiol võib häirida teiste ravimite metabolismi, inhibeerides maksa mikrosomaalseid ensüüme või indutseerides ravimite konjugatsiooni maksas, eriti glükuroniseerimist. Näiteks võib etüüülöstradiol suurendada tsüklosporiini, teofüllüüliini ja ropinirooli plasmasisaldust.

Östrogeenide enterohepaatiline retsirkulatsioon võib väheneda laia toimespektriga antibiootikumide (nt ampitsilliin, tetratsükliinid) samaaegse tarvitamise korral, mille tulemusena võib väheneda etüüülöstradioli plasmakontsentratsioon. Seetõttu tuleb samaaegse antibiootikumravi ajal ja 7 päeva vältel pärast seda kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid antagoniseerivad suukaudsete antikoagulantide, antihüpertensiivsete ning suhkurtõve vastaste ravimite toimet. Suukaudne tretinoiin võib vähendada Lindynette'i kontratseptiivset toimet.

*Võimalik mõju laboratoorsete analüüside tulemustele:*

Suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamine võib põhjustada patoloogiaga mitteseotud settereaktsiooni kiirenemist, vase, raua, alkaalse fosfaasi ning proteiiniga seotud joodi plasmasisalduse suurenemist. Suurenenud võib ka kortikosteroidide plasmasisaldus.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole kombineeritud suukaudse hormonaalse rasestumisvastase preparaadi kasutamisel varases raseduse staadiumis näidanud väärarengute riski suurenemist.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse Lindynette'i kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi toimel võib väheneda rinnapiima kogus ning muutuda ka selle koostis. Hormoonid imenduvad ka rinnapiima ning võivad imikutel esile kutsuda kõrvalnähte, nt ikterust ja rinnanäärmete suurenemist. Suukaudsete kontratseptiivide kasutamise korral tuleb imetamisest loobuda.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Lindynette'il ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsistsemise võimele.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimed on toodud järgnevate esinemissageduste kaupa:

- Väga sage: > 1/10;
- Sage: > 1/100 kuni < 1/10;
- Aeg-ajalt: > 1/1000 kuni < 1/100;
- Harv: > 1/10 000 kuni < 1/1000;
- Väga harv: < 1/10 000

KHK-sid kasutataval naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoosete trombootiliste ja trombembooliliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamist seostatakse:

- emakakaelavähi ja intraepiteliaalsete kasvajate tekkeohu suurenemisega;
- rinnanäärme vähi diagnoosi ohu suurenemisega.

Organsüsteemi klass	Väga sage >1/10	Sage >1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt >1/1000 kuni <1/100	Harv >1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000
Infektsioonid ja infestatsioonid		vaginiit, sh vaginaalne kandidoos			
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja					maksa adenoom, hepatotsellulaarne kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi				Venoosne trombemboolia,	

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> >1/10	<b>Sage</b> >1/100 kuni <1/10	<b>Aeg-ajalt</b> >1/1000 kuni <1/100	<b>Harv</b> >1/10 000 kuni <1/1000	<b>Väga harv</b> <1/10 000
<b>häired</b>				arteriaalne trombemboolia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				anafülaktiline/ anafülaktoidne reaktsioon, sh väga harva urtikaaria, angioödeem ja ägedad hingamisteede ja vereringe reaktsioonid	süsteemse erütematoosse luupuse süvenemine
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			söögiisu muutused (suurenemine või vähenemine)	glükoosi talumatus	porfüüria süvenemine
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		meeleoluhäired (sealhulgas depressioon), libiidomuutused			
<b>Närvisüsteemi häired</b>	peavalu, sh migreenid	närvilisus, pearinglus			koorea süvenemine
<b>Silma kahjustused</b>				kontaktläätsede talumatus	nägemisnärvine neuriit*, reetina veresoonte tromboos
<b>Vaskulaarsed häired</b>					„varikoossed” veenid
<b>Seedetrakti häired</b>		iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	kõhukrambid, meteorism		pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				kolestaatiline ikterus	sapipõie haigused, sh sapikivid**
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		akne	lööve; kloasm (melasm), mis võib olla püsiv; hirsutism, alopeetsia	nodoosne erüteem	multiformne erüteem
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>					hemolüütilis-ureemiline sündroom

Organsüsteemi klass	Väga sage >1/10	Sage >1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt >1/1000 kuni <1/100	Harv >1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	määriv/ läbimurdeveritsus	rinnanäärmete valulikkus, rindade hellus, rinnanäärmete suurenemine, sekreedi eritumine rinnanäärmetest; düsmenorröa; menstruaalvere hulga muutused; muutused ektroopiumis ja emakakaela eritises, amenorröa			
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		vedelikupeetus, ödeem			
<b>Uuringud</b>		kehakaalu muutused (vähenemine või suurenemine)	vererõhu tõus, muutused vereseerumi lipiidide sisalduses (sh hüpertri-glütserideemia)	seerumi folaadi-taseme langus***	

\* nägemisnärvide neuriit võib viia nägemise osalise või täieliku kaotuseni

\*\* Kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamine võib süvendada olemasolevat sapipõiehaigust ja kiirendada selle haiguse tekkimist naistel, kellel varem sümptomeid ei esinenud

\*\*\* kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamine tagajärjel võivad seerumi folaaditasemed langeda

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisega seotud raskeid tervisehäireid ei ole kirjeldatud. Võimalikud üleannustamise sümptomid on iiveldus, oksendamine ja vereeritus tupest. Ravi on sümptomaatiline. Spetsiifilist antidooti ei ole. Kui on tegemist massiivse üleannustamisega kuni 3 viimase tunni jooksul, võib kasu olla maoloputusest.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid; ATC-kood: G03AA10.

Lindynette on kombineeritud hormonaalne suukaudne rasestumisvastane preparaat. Selle toime baseerub mitmete faktorite koostoimel, oluliseimad neist on ovulatsiooni pärssimine ja muutused emakakaela sekreedis. Teisesed, rasestumisvastasega toimega mitteseotud toimed, mis on tõestatud epidemioloogiliste uuringute käigus, on järgmised: menstruaaltsükli regulaarsuse paranemine; vähenenud menstruaaltsükli aegne veritsus ja rauavaegusaneemia esinemissageduse vähenemine; düsmenorröa, funktsionaalsete ovaariumitsüstide ja emakavälise raseduse esinemissageduse vähenemine; fibroadenoomide esinemise ja rinnanäärme fibrotsüstilise haiguse esmahaigestumise vähenemine; ägedate väikevaagna põletikuliste haiguste, endomeetriumi vähivihi ja munasarjavähi esmahaigestumise vähenemine; akne raskusastme ja esinemissageduse vähenemine.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Gestodeen*

Suukaudsel manustamisel imendub gestodeen kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast Lindynette ühekordset manustamist saabub 1 tunniga. Gestodeeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 99%. Gestodeen seotakse plasma SHBG-ga ja vähemal määral albumiiniga. Gestodeen metaboliseerub täielikult. Gestodeeni kliirens on 0,8 ml/min/kg ja tema plasmatasemed langevad kahefaasiliselt. Lõpliku eritumisfaasi poolväärtusaeg on 12...15 tundi. Gestodeen ei eritu muutumatu toimeainena. Gestodeeni inaktiivsed metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 6:4, eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 1 päev. Gestodeeni farmakokineetikat mõjutab SHBG plasmataase, mis on omakorda mõjutatav etinüülöstradiooli poolt. Lindynette'i igapäevase manustamise korral suureneb gestodeeni plasmataase umbes 4-kordseks, saavutades püsikontsentratsiooni ravitsükli teiseks pooleks.

### *Etinüülöstradiool*

Suukaudsel manustamisel imendub etinüülöstradiool kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon (80 pg/ml) pärast ravimi manustamist saabub 1...2 tunniga. Biosaadavus on umbes 45%. Etinüülöstradiool seotakse põhiliselt plasma albumiiniga (umbes 98,5%). Etinüülöstradiool indutseerib SHBG plasmakontsentratsiooni suurenemist. Presüsteemne etinüülöstradiooli konjugatsioon toimub peensoole limaskestas ja maksas. Esmasel metabolismil läbib etinüülöstradiool aromaatsed hüdroksülatsiooni, moodustades mitmeid metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitide kui ka glükuronid- ja sulfaatkonjugaatidena. Etinüülöstradiooli kliirens on 5 ml/min/kg ja ta elimineerub 2 faasis, mida iseloomustavad poolväärtusajad vastavalt 1...2 ja 10...20 tundi. Osa manustatud annusest eritub muutumatu toimeainena. Enamus etinüülöstradiooli metaboliite eritub uriini ja sapiga vahekorras 4:6 poolväärtusajaga umbes 1 päev. Ravimi püsikontsentratsioon plasmas saavutatakse 5...6 päeva pärast tablettide võtmise alustamist ning see on ühekordse annusega võrreldes 40...60% kõrgem.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemse taluvuse uuringutes korduvate annustega ei ole leitud kõrgeenenud toksilisuse riski inimestele.

Pikaajalise korduva annuse toksilisuse uuringutes ei ole leitud kartsinogeenset mõju inimesele, kui ravimit kasutatakse terapeutilistes annustes. Siiski võivad suguhormoonid soodustada hormoonsõltuvate kudede ja tuumorite kasvu.

Embrüotoksilisuse ja teratogeensuse uuringutes hinnati etinüülöstradiooli ja selle kombinatsiooni gestodeeniga mõju vanemate fertiilsusele, loote arengule, imetamisele ja järglaste reproduktiivsusele. Nendes uuringutes ei leitud inimestel ühtegi suurenenud riski.

*In vitro* ja *in vivo* katsetes etinüülöstradiooli ja gestodeeniga ei ole mutageenset toimet leitud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatrium-kaltsiumedetaat, magneesiumstearaat, veevaba kolloidne ränidioksiid, povidoon, maisitärklis, laktoosmonohüdraat, makrogool 6000, talk, kaltsiumkarbonaat, sahharoos, värvained (E104, E171).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

21 tabletti kalenderpakendis; 3 tk karbis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gedeon Richter Plc  
Gyömrői út 19-21.  
H-1103 Budapest  
Ungari

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

LINDYNETTE 20: 425203  
LINDYNETTE 30: 425303

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5.12.2003  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014.