

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linatera 0,02 mg/3 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

24 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,02 mg etinyyliestradiolia (beetadeksiklatraattina) ja 3 mg drospirenonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosi 46 mg (laktoosimonohydraattina 48,18 mg)

4 valkoista kalvopäällysteistä lumetablettia (plasebo):

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosi 22 mg (laktoosimonohydraattina 23,21 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaikuttavia aineita sisältävä tabletti on vaaleanpunainen, pyöreä, kupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”DS” tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Lumetabletti on valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”DP” tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Linatera-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Linatera-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta

Annostus

Miten Linatera-valmistetta käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 perättäisen päivän ajan, ilman taukoja. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä kun edellisen pakkauksen viimeinen tabletti on otettu. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua lumetablettien (läpipainopakkauksen viimeinen tablettirivi) käytön aloittamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Miten Linatera-valmisteen käyttö aloitetaan

Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

- Vaihto Linatera-valmisteseen hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)

Linatera-valmisteen käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmävalmisteen tauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari, voidaan Linatera-valmisteen käyttö aloittaa samana päivänä kun valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari olisi pitänyt laittaa.

- Vaihto Linatera-valmisteseen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletti (minipilleri), injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Linatera-tabletteja koska tahansa (implantaatista ja kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain muuta estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tabletin unohtamine n

Lumetabletit läpipainopakkauksen viimeisellä (neljännellä) rivillä voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jotta lumetablettijakso ei pitkiyty tarpeettomasti. Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohtettuja **vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja**:

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 24 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 24 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Lumetablettijakson suositeltu pituus on 4 päivää, mutta tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja -akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- Päivät 1–7

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa unohtuneet tabletit ovat.

- Päivät 8–14

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos nainen on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- Päivät 15–24

Ehkäisyteho on uhattuna koska lumetablettijakso on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulu. Toimittaessa alla olevan ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vaikuttavia aineita sisältävät tabletit on käytetty loppuun. Viimeisen rivin neljä lumetablettia tulee hävittää. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin siirrytään viimeisen rivin lumetablettien käyttöön korkeintaan neljän päivän ajaksi, mukaan lukien tähän jokainen päivä, jolloin vaikuttavia aineita sisältävä tabletti unohtettiin ottaa. Lumetablettien jälkeen tablettien ottamista jatketaan normaalisti uudesta läpipainopakkauksesta

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule lumetablettijakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelun ja ripulin) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavien aineita sisältävän tabletin ottamisesta, uusi (korvaava) tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian. Uusi tabletti tulee ottaa 24 tunnin kuluessa tavallisesta tabletin ottamisajasta, mikäli mahdollista. Jos aiemman tabletin ottamisesta on kulunut yli 24 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa "4.2 Tabletien unohtaminen". Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (/ylimääräiset tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

Tyhjennysvuodon siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Linatera-läpipainopakkaus ilman käytössä olleen pakkauksen lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, aina toisen pakkauksen vaikuttavien aineita sisältävien tablettien loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Linatera-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan lumetablettijakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivän nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa lumetablettijaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule lyhennetyin tauon aikana ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

Lisätieto erityispotilasryhmistä

Pediatriset potilaat

Linatera on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

Iäkkäät

Linatera ei ole tarkoitettu käyttöön vaihdevuosien jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Linatera-valmistetta ei saa käyttää naisille, joilla on vaikea maksasairaus. Ks. myös kohdat 4.3 ja 5.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Linatera-valmistetta ei saa käyttää naisille, joilla on vaikea tai äkillinen munuaisten vajaatoimintaa. Ks. myös kohdat 4.3 ja 5.2.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö tulee heti lopettaa:

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4).
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Linatera-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehotettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Linatera-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää ko. hoidon aikana.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Linatera-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Linatera-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

² Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä

Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (5–7 tapausta)

Drospirenonia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (9–12 tapausta)

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboemboolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboembolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Linatera-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Linatera-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.

Riskitekijä	Kommentti
Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Eryisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys")

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytyys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Linatera-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaiskäytön yhteydessä (> 5 vuotta), mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Korkeampiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 mikrog etinyyliestradiolia) käytettäessä sekä kohdun limakalvon- että munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. Se, koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja, on vielä vahvistamatta.

Muut sairaudet

Linatera-valmisteen sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä seerumin kaliumtason nousua ei kuitenkaan ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkitsevää, seerumin kaliumtason nousua kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitosyklin aikana sekä sellaisten potilaiden, joiden kaliumpitoisuus seerumissa on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, ja varsinkin, jos potilas käyttää kaliumia säästäviä lääkkeitä. Ks. myös kohta 4.5.

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai sitä esiintyy suvussa, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain merkittävän verenpaineen nousun yhteydessä yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan jatkuvasti koholla olevat verenpaine-erät tai verenpaineen merkittävä nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen. Tablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (<0,05 mg etinyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti erityisesti ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu ilmenneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultravioletti säteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 46 mg laktoosia ja yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 22 mg laktoosia. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, LAPP-hypolaktasia (saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos) tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, tulee huomioida tämä laktoosimäärä.

Lääkärintutkimus

Ennen Linatera-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista, potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Linatera-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektioilta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Te hon heikkeneminen

Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), oksentelu ja vaikea ripuli (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet, mahdollisesti myös kaavinta, ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joissakin tapauksissa lumetablettijakson aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Jos tabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Linatera-valmisteeseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävät tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava pakkaus on aloitettava heti.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen):

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan

Useat HIV-proteasiin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteasiin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Nämä muutokset saattavat tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittäviä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasiin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Aineet jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Entsyymi-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

Vahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhtäaikainen käyttö voi nostaa plasman estrogeenin ja/tai progestiinin pitoisuutta.

Drospirenoni (3 mg päivässä) / etinyyliestradioli (0,02 mg päivässä) -yhdistelmällä tehdyssä moniannostutkimuksessa yhtäaikainen vahvan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin, annostelu 10 päivän ajan, nosti AUC-arvoa (0-24 h) drospirenonilla 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolilla 1,4-kertaiseksi.

Etorikoksibin 60–120 mg päiväannoksen on havaittu nostavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa, jotka sisältävät 0,035 mg etinyyliestradiolia.

Linatera-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat muuttaa muiden vaikuttavien aineiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

Vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini tai midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksen kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus muiden vaikuttavien aineiden sytokromi P450-välitteisen metabolian kanssa on epätodennäköistä.

Kliinisen tutkimustiedon perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, joka johtaa heikkoon (mm. teofylliini) tai kohtalaiseen (tisanidiini) nousuun näiden plasmapitoisuuksissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

Tämän vuoksi Linatera-valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisy menetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Linatera-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa näiden yhdistelmähoitojen päättymisen jälkeen.

Potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE:n estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumtasoon. Linatera-tablettien samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei ole tutkittu. Siksi tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumtasoa on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Ks. myös kohta 4.4.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä. Lievän antimineralokortikoidiaktiivisuuden johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronimuodostusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Linatera-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Linatera-tablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida poissulkea. Yhdistelmäehkäisytablettien raskaudenaikaisesta käytöstä saadun yleisen kliinisen kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Linatera-tablettien raskauden aikaisesta käytöstä tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä raskauteen, sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

Kun Linatera-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja, joilla voi olla vaikutusta lapseen, voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Hedelmällisyys

Linatera-valmiste on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Lisätietoja hedelmällisyyden palautumisesta, ks. kohta 5.1.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä ei ole todettu vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisytabletteja käytävillä naisilla, ks. myös kohta 4.4

Linatera-tablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan (MedDRA SOCs). Esiintyvyyshluvut perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

Haittavaikutukset, jotka liittyvät suun kautta otettavaan Linatera-valmisteen käyttöön raskauden ehkäisyssä tai keskivaikean aknen hoidossa, MedDRA-elinjärjestelmän ja MedDRA-käsitteiden mukaan

Elinjärjestelmä (MedDRA versio 9.1)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Kandidiaasi	
Veri ja imukudos			Anemia Trombosytemia	
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio	Yliherkkyys Perinnöllisen tai hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Umpieritys			Umpierityshäiriö	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Lisääntynyt ruokahalu Anoreksia Hyperkalemia Hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt	Mielialan ailahtelu	Masennus Hermostuneisuus Uneliaisuus	Anorgasmia Unettomuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Parestesia	Kiertohuimaus Vapina	
Silmät			Konjunktiviitti Silmien kuivuus Silmien häiriöt	
Sydän			Takykardia	

Elinjärjestelmä (MedDRA versio 9.1)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Verisuonisto		Migreeni Suonikohjut Hypertensio	Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia Flebiitti Verisuoniin liittyvät häiriöt Epistaksis Synkopee	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat Gastriitti Ripuli	Suurentunut vatsa Ruoansulatuskanavan häiriöt Ruoansulatuskanavan kylläisyydentunne Hiatustyrä Suun kandidiaasi Ummetus Suun kuivuus	
Maksa ja sappi			Sappikipu Kolekystiitti	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne Kutina Ihottuma	Kloasma Ekseema Alopecia Aknetyyppinen ihottuma Ihon kuivuus Erythema nodosum Hypertrikoosi Ihohäiriö Ihojuovat Kosketusdermatiitti Valoihottuma Ihokyhmyt	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Raajakipu Lihaskrampit		
Sukuelimet ja rinnat	Rintojen kipu Metrorragia* Amenorrea	Emättimen kandidiaasi Lantiokipu Rintojen suureneminen Fibrokystiset rinnat Verenvuoto kohdusta/ emättimestä* Eritevuoto emättimestä Kuumat aallot Emätintulehdus Kuukautishäiriöt Dysmenorrea Hypomenorrea Menorragia Emättimen kuivuus Epäilyttävä papa-näyte Libidon väheneminen	Dyspareunia Vulvovaginiitti Verenvuoto yhdynnän jälkeen Tyhjennysvuoto Rintakysta Rintojen liikakasvu Rintakasvain Kohdunkaulan polyyppi Kohdun limakalvon surkastuma Munasarjakysta Kohdun laajeneminen	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Lisääntynyt hikoilu Edeema (yleistynyt edeema, perifeerinen edeema, kasvojen edeema)	Huonovointisuus	

Elinjärjestelmä (MedDRA versio 9.1)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Tutkimukset		Painon nousu	Painon lasku	

* Epäsäännöllinen vuoto häviää yleensä hoidon jatkuessa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu esiintyneen seuraavia vakavia haittatapahtumia, joista on kerrottu enemmän kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet”:

- laskimotromboemboliset tapahtumat
- valtimotromboemboliset tapahtumat
- korkea verenpaine
- maksakasvaimet
- seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- kloasma
- Suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet.

Rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hyvin vähän suurentunut yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskin koko elinaikana. Varmaa näyttöä riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Lisätietoja, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettäminen voi seurata muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Linatera-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja tyhjennysvuoto. Tyhjennysvuotoa voi esiintyä tytoillä myös ennen kuukautisten alkamista, jos he vahingossa ottavat tätä lääkevalmistetta. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmät
ATC-koodi: G03AA12

Pearlin luku: 0,41 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 0,85).

Pearlin kokonaisluku (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,80 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 1,30).

Linatera-tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja muutokset kohdun limakalvolla.

Kun kolmen syklin ovulaationesto tutkimuksessa verrattiin drospirenonin 3 mg / etinyyliestradiolin 0,020 mg 24 päivän annostelua ja 21 päivän annostelua, 24 päivän annostelu esti enemmän munarakkuloiden kehittymistä. Kun kolmannen syklin aikana tarkoituksellisesti lisättiin annosteluvirheitä, suuremmalla osuudella naisista 21 päivän annostelun ryhmässä oli munasarjojen toimintaa, esimerkiksi ei-toivottuja ovulaatioita, verrattuna naisiin, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä. Munasarjojen toiminta palasi käyttöä edeltäneelle tasolle tutkimusta seuraavan syklin aikana 91,8 % naisista, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä.

Linatera on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestageeni). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeeninen ja lievä antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaakin hyvin paljon luonnon keltarauhashormonia progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on näyttöä siitä, että drospirenonin lievien antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena Linatera-valmisteella on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

Kaksi kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta tehtiin Linatera-tablettien tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa naisilla.

Lumetabletteihin verrattuna Linatera-tabletit vähensivät kuuden kuukauden hoidon aikana leesioita tilastollisesti merkittävästi paremmin: Linatera vähensi tulehduksellisia leesioita 15,6 % paremmin (49,3 % vs. 33,7 %), ei-tulehduksellisia leesioita 18,5 % paremmin (40,6 % vs. 22,1 %) ja kaikkia leesioita yhteensä 16,5 % paremmin (44,6 % vs. 28,1 %). Lisäksi Linatera-valmisteen käyttäjistä 11,8 % (18,6 % vs. 6,8 %) useammalla kuin lumelääkeryhmässä arviointi oli "oireeton" tai "lähes oireeton" Investigator's Static Global Assessment (ISGA) -asteikolla.

5.2 Farmakokineetiikka

Drospirenoni

Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 38 ng/ml, saavutetaan 1–2 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Drospirenonin biologinen hyötöosuus on 76–85 %. Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta drospirenonin hyötöosuuteen.

Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee loppuvaiheen puoliintumisajalla 31 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin. Se ei sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikoidia sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % drospirenonin kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin jakautumistilavuus on keskimäärin $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu täydellisesti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, joka muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, joka muodostuu pelkistymistä seuraavan sulfaation seurauksena. Drospirenoniin kohdistuu myös CYP3A4:n katalysoima oksidatiivinen metabolia.

In vitro drospirenoni estää heikosti tai kohtalaisesti sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Muuttumatonta lääkettä ei juurikaan erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suhteessa 1,2:1,4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 h.

Vakaa tila

Drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa, noin 70 ng/ml, saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin loppuvaiheen puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu ensimmäisen hoitosyklin aikana noin kolminkertaiseksi.

Erityiset käyttäjäryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CL_{Cr}, 50–80 ml/min), vastasi hyvin tilannetta naisilla, joilla oli normaali munuaistoiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CL_{Cr} 30–50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Myös naiset, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin noin 50 % lasku oraalissa puhdistumassa (CL/F) verrattuna normaalin maksan toiminnan omaaviin vapaaehtoisiin. Havaitun drospirenonipuhdistuman pienenemisen keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei todettu johtavan mihinkään olennaiseen eroon seerumin kaliumtasossa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli normaalin ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa potilaan hyperkalemialle). Voidaan päätellä, että drospirenoni on hyvin siedetty potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B).

Etniset ryhmät

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei havaittu olevan eroa japanilaisten ja kaukasialaisten naisten välillä.

- Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa, noin 33 pg/ml, saavutetaan suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen 1–2 tunnissa. Presysteemisen konjugaation ja maksan ensikierron metabolian johdosta etinyyliestradiolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Noin 25 %:lla koehenkilöistä samanaikainen ruoan nauttiminen vähensi etinyyliestradiolin hyötyosuutta, mutta lopuilla koehenkilöistä muutosta ei havaittu.

Jakautuminen

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa. Loppuvaiheen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Etinyyliestradioli sitoutuu runsaasti, mutta ei spesifisesti plasman albumiiniin (noin 98,5 %) ja indusoi SHBG:n sekä kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) pitoisuuden nousua seerumissa. Jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli altistuu merkittäväälle suolessa ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metabolielle. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneina glukuronidien ja sulfaattien kanssa. Etinyyliestradiolin metaboliiteitse tapahtuva plasmapuhdistuma on 5 ml/min/kg.

In vitro, etinyyliestradioli on CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2-entsyymien palautuva inhibiittori sekä CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva inhibiittori.

Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei erity merkittävässä määrin muuttumattomassa muodossa. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6, ja niiden eliminaation puoliintumisaika on noin 1 päivä.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan syklin jälkipuoliskolla, ja etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa kumuloituu 2,0–2,3-kertaiseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laboratorioeläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoituivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin lajispesifisenä pidettäviä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Kun eläimille annettiin suurempia annoksia kuin ihmisille annettavat Linatera-annokset ovat, sen havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöissä, mutta ei apinoissa. Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on havaittu, että etinyyliestradioli ja drospirenoni voivat mahdollisesti aiheuttaa haittaa vesistöille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavia aineita sisältävät tabletit
(vaaleanpunainen):

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti (E470b)

Hypromelloosi (E464)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

Lumetabletit (valkoinen):

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä PVC-/alumiiniläpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

Pakkauskoot:

- 28 tablettia
- 3x28 tablettia
- 6x28 tablettia

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 24 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia sekä neljä valkoista kalvopäällysteistä lumetablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tällä lääkevalmisteella voi olla haitallisia vaikutuksia ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku, Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24322

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.5.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linatera 0,02 mg/3 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

24 ljusrosa filmdragerad tablett.

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,020 mg etinylestradiol (som betadexklatrat) och 3 mg drospirenon.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos 46 mg (48,18 mg som laktosmonohydrat).

4 vita filmdragerade placebotabletter (inaktiva):
Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos 22 mg (23,21 mg som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

De aktiva tabletterna är ljusrosa, runda med konvex yta. På ena sidan är bokstäverna ”DS” tryckta inom en liksidig sexhörning.

Placebotabletterna är vita, runda med konvex yta. På ena sidan är bokstäverna ”DP” tryckta inom en liksidig sexhörning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception

Vid beslut att förskriva Linatera ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Linatera jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Oral användning

Dosering

Hur man tar Linatera

Tabletterna bör tas vid ungefär samma tid varje dag, om nödvändigt tillsammans med lite vätska, och fortlöpande i den ordning som visas på blisterförpackningen. Tabletterna ska tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen 28 dagar i följd. Varje nästkommande förpackning påbörjas dagen efter den sista tablettens på föregående karta. Bortfallsblödning börjar vanligen dag 2-3 efter att man börjar ta placebotabletterna (sista raden) och har i vissa fall inte upphört innan nästa karta påbörjas.

Hur man börjar ta Linatera

- Om inget hormonellt preventivmedel använts (under den senaste månaden):
Tablettintaget ska påbörjas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).
- Vid byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerat oralt preventivmedel, vaginalring eller transdermalt plåster):

Kvinnan bör påbörja intaget av Linatera dagen efter den sista aktiva tablettens (den sista tablettens som innehåller aktiv substans) av hennes tidigare p-piller, men senast dagen efter den vanliga tablettfria perioden eller placebotablettperioden av den tidigare kombinerade orala preventivmetoden. Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan helst påbörja intaget av Linatera samma dag som ringen eller plåstret tas bort, och allra senast när nästa behandling/applicering skulle ha inletts.

- Vid byte från metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenutsöndrande intrauterint system (IUS):

Det går att byta när som helst från minipiller (från ett implantat eller spiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa injektion), men kvinnan bör rådas att i dessa fall använda barriärmetoden de första 7 dagarna av tablettintag.

- Efter abort i första trimestern

Intaget kan påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen mellan dag 21 och 28 efter förlossningen eller aborten i andra trimestern. Om hon börjar intaget senare bör hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första sju dagarna. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Om man har glömt att ta tabletter

Man kan bortse från placebotabletterna från den sista (fjärde) raden på blisterkartan. De bör emellertid kastas bort för att undvika att perioden med placebotabletter oavsiktligen förlängs. Följande råd gäller endast för **glömda aktiva tabletter**:

Om det har gått **högst 24 timmar** sedan tablettens skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt. Tablettens bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 24 timmar** sedan tablettens skulle ha tagits, kan den preventiva säkerheten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. rekommenderad period med hormonfria tabletter är 4 dagar, tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieraxeln.

I enlighet med detta kan följande råd ges i allmän praxis:

- **Dag 1-7**

Den senast glömda tablettens ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Dessutom bör en barriärmetod som kondom användas de närmaste sju dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är placebotablettfasen, desto större är risken för graviditet.

- **Dag 8-14**

Den senast glömda tablettens bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående sju dagarna, behövs inget ytterligare skydd. Om mer än 1 tablett är glömd bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

- **Dag 15-24**

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande med tanke på den kommande placebotablettfasen. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att skyddseffekten minskar. Om man följer något av följande två alternativ behövs därför inget extra skydd, under förutsättning att kvinnan under de 7 dagarna före den glömda tablettens tagit tabletterna i rätt tid. Om så inte är fallet, bör hon välja det första alternativet och använda extra skydd även under de kommande sju dagarna.

3. Den senast glömda tablettens bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills de aktiva tabletterna är slut. De fyra placebotabletterna från den sista raden ska kastas. Nästa blisterförpackning ska påbörjas omedelbart. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän alla aktiva tabletter på den andra förpackningen är slut, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då tabletter tas.
4. Kvinnan kan också rådas att avbryta intaget av aktiva tabletter från den aktuella blisterkartan. Därefter ska hon ta placebotabletter från den sista raden i upp till fyra dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blisterkarta.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under placebotablettfasen, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen vara ofullständig och ytterligare preventiva åtgärder bör vidtas. Vid kräkningar inom 3-4 timmar efter intag av aktiv tablett, ska en ny tablett (ersättningstablett) tas så snart som möjligt. Den nya tablettens ska om möjligt tas inom 24 timmar från den vanliga tidpunkten för tablettintag. Om det har gått mer än 24 timmar ska rådet för glömda tabletter, se avsnitt 4.2 "Om du har glömt att ta tablettens", följas. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste de extra tabletterna tas från en annan blisterkarta.

Att förskjuta menstruationen

För att förskjuta en menstruation ska kvinnan fortsätta med en ny blisterkarta Linatera utan att ta placebotabletterna på den ursprungliga kartan. Förskjutningen kan fortsätta så länge man vill, tills de aktiva tablettorna på den andra kartan är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller spotting uppträda. Normalt intag av Linatera återupptas sedan efter placebotablettfasen.

För att ändra blödningsdag till en annan veckodag än den vanliga, kan den kommande placebotablettfasen förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får en genombrottsblödning och spotting under intag från efterföljande karta (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Linatera är endast indicerat efter menarke.

Äldre

Linatera är inte indicerat efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Linatera är kontraindicerad hos kvinnor med allvarlig leversjukdom, se även avsnitt 4.3 och 5.2.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Linatera är kontraindicerad hos kvinnor med kraftigt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt, se även avsnitt 4.3 och 5.2.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel, bör behandlingen upphöra omgående.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi

- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala
- Allvarlig njurinsufficiens eller akut njursvikt
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign)
- Känt eller misstänkt malignt tillstånd i genitalier eller bröst, om detta är könshormonberoende
- Odiagnostiserad vaginalblödning
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnena som anges i avsnitt 6.1
- Samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Linatera diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkare/barnmorska ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas ska lämpligt alternativt preventivmedel användas p g a teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimät eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Linatera kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Linatera, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6² kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

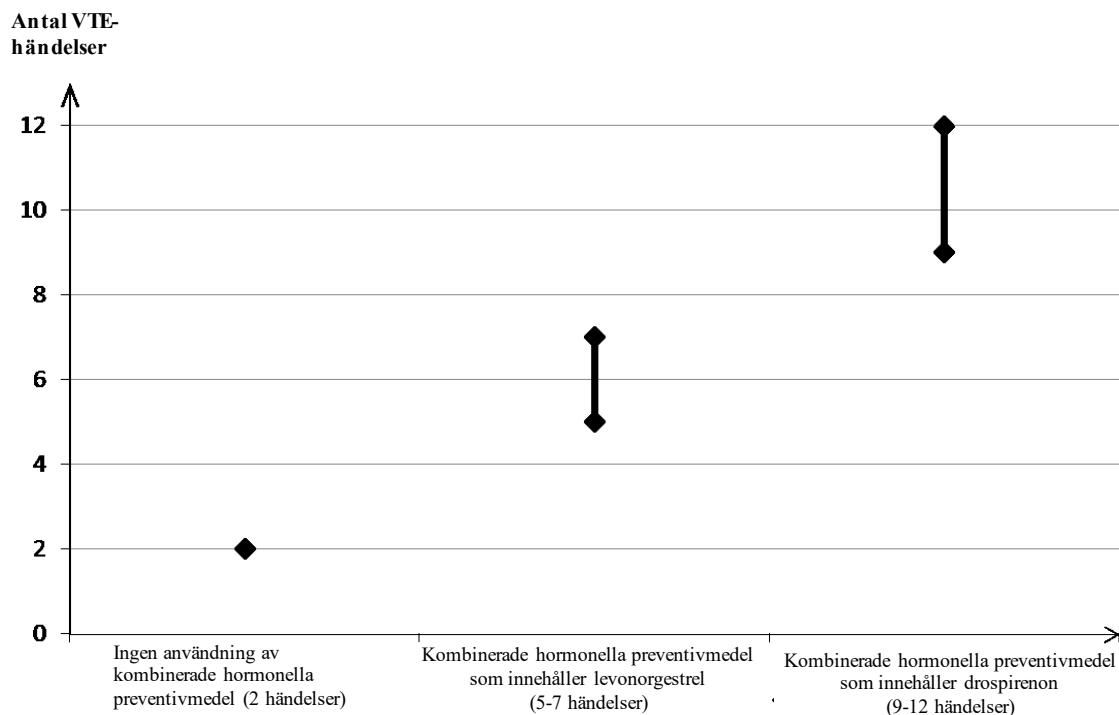
¹ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

² Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3 till 3,6

I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Linatera är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-pillret (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Linatera inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lunge mboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästa omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Linatera är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor bör rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid (> 5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara följden av ett sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Användning av högdoserade kombinerade p-piller (50 mikrog etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta även gäller för lågdoserade kombinerade p-piller är ännu inte bekräftat.

Övriga tillstånd

Den gestagena komponenten i Linatera är en aldosteronantagonist med kaliumsparande effekt. I de flesta fall förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie visades det emellertid att hos patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning och med samtidigt intag av kaliumsparande läkemedel och drospirenon ökade serumkalium något, dock ej signifikant. Det är därför rekommenderat att testa kaliumnivån i serum under den första behandlingscykeln hos patienter med njurinsufficiens och kaliumvärden i det övre referensområdet före behandling, i synnerhet vid samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Stiger blodtrycksvärden konstant eller en kliniskt signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling hos kvinnor som redan har hypertoni, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt och förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala. Recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller (innehållande < 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.

Försämring av epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Varje ljusrosa filmdragerad tablett med detta läkemedel innehåller 46 mg laktos. Varje vit filmdragerad tablett innehåller 22 mg. Patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption och som går på en laktosfri diet bör ta hänsyn till denna laktosmängd.

Läkarundersökning/konsultation

Innan användning av Linatera påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Linatera jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Säkerheten hos kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömd aktiv tablett (se avsnitt 4.2) liksom gastrointestinala störningar under intag av aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och malignitet eller graviditet uteslutas. Abrasio kan också bli aktuellt.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under placebotablettfasen. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2, är kvinnan sannolikt inte gravid. Har p-pillret däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda kombinerade p-piller.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Andra läkemedels effekt på Linatera

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå i ungefär 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under hela den pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tabletterna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart och placebotabletterna kasseras.

Långtidsbehandling

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion), t.ex.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagener öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör forskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör en barriärmetod användas som tillägg av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Substanser som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen för potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin, eller båda.

En multipel dosstudie med drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) visar att samtidig administration av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ökar AUC (0-24 h) av drospirenon och etinylestradiol 2,7 gånger respektive 1,4 gånger.

När doser med etoricoxib 60-120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinationspreparat som innehåller 35 mikrogram etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4-1,6 gånger.

Linätera effekt på andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Följaktligen kan koncentrationen i plasma och vävnad antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* på kvinnliga försökspersoner där omeprazol, simvastatin eller midazolam användes som markör, uppvisar den kliniskt relevanta interaktionen av drospirenon i doser om 3 mg ringa benägenhet att interagera med den cytokrom P450-medierade metabolismen av andra aktiva substanser.

Kliniska data visar att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) till måttlig (t.ex. tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen för dessa.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Därför måste patienter som behandlas med Linatera byta till ett alternativt preventivmedel (t.ex. endast gestagen-innehållande preventivmedel eller icke hormonella metoder) innan dessa kombinationsbehandlingar påbörjas. Linatera kan påbörjas igen 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

Hos patienter utan njurinsufficiens visade ett samtidigt intag av drosperinon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat ingen signifikant effekt på serumkalium. Samtidig användning av Linatera och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I detta fall bör serumkalium testas under första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

Övriga former av interaktioner

Laboratorieprover

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktioner, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, till exempel kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborativärden. Genom sin svagt antimineralkortikoida aktivitet medför drosperinon en ökad aktivitet hos plasmarenin och plasma-aldosteron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Linatera ska inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användningen av Linatera ska läkemedlet omedelbart sättas ut.

Omfattande epidemiologiska studier har inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten.

Djurstudier har visat biverkningar under graviditet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på data från djurstudier kan biverkningar på grund av hormonell verkan av de aktiva substanserna inte uteslutas. Risken för biverkningar för människa bedöms som liten grundat på erfarenhet av användning av kombinerade p-piller under graviditet.

Tillgängliga data från användning av Linatera under graviditet är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras när det gäller eventuella negativa effekter av Linatera på graviditet eller på fostrets eller den nyföddas hälsa. Tillförlitliga epidemiologiska data från behandling av gravida kvinnor med Linatera saknas hittills.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Linatera (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan reducera mängden och ändra sammansättningen av mjölken. Därför bör användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan slutat amma. Små mängder av hormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

Fertilitet

Linatera är indicerat för prevention av graviditet. För information om återgång till fertilitet, se avsnitt 5.1

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts där påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner studerats. Inga effekter på förmågan att köra och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8 Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos användare av kombinerade p-piller se även avsnitt 4.4. Följande biverkningar har rapporterats vid användning av Linatera:

Tabellen nedan rapporterar biverkningar i enlighet med MedDRAs organsystemklassificering. Biverkningfrekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar som har förknippats med användning av Linatera som oralt preventivmedel eller vid behandling av medelsvår acne vulgaris enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem och MedDRA-termerna

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Candidiasis	
Blodet och lymfsystemet			Anemia Trombosytemi	
Immunsystemsjukdomar			Allergiska reaktioner	Överkänslighet Förvärring av symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Endokrina rubbningar	
Metabolism och nutrition			Ökad aptit Anorexi Hyperkalemi Hyponatremi	
Psykiatriska sjukdomar	Emotionell instabilitet	Depression Nervositet Sömnrubbningar	Anorgasmi Insomni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Parestesi	Känsla av svindel Skakningar	
Ögon			Konjunktivit Ögontorrhet Synrubbningar	
Hjärtsjukdomar			Takykardi	

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga ($\geq 1/100$ till < 1/10)	mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till < 1/100)	sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till < 1/1\,000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Vaskulära sjukdomar		Migrän Åderbräck Hypertoni	Flebit Kärlrubbingar Epistaxis Synkope Venös trombo- embolism (VTE) Arteriell trombo- embolism (ATE)	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta Kräkningar Dyspepsi Väderspänningar Gastrit Diarré	Förstorad buk Gastrointestinala störningar Gastrointestinal mättnadskänsla Hiatus hernia Oral candidiasis Förstoppning Muntorrhet	
Lever och gallvägar			Gallsmärta Kolecystit	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Akne Kutina Ihottuma	Kloasma Eksem Alopeci Dermatitis acneiform Torr hud Erytema nodosum Hypertrikos Hudstörningar Hudbristningar Kontaktdermatit Ljuskänslig dermatit Hudtumörer	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta Smärta i extremiteter Muskelkramper		
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Bröstmärta Metrorragi* Amenorré	Vaginal candidiasis Bäckensmärta Brösthörstoring Fibrocystiskt bröst Uterin/vaginal blödning* Genitala flytningar Värmevallningar Vaginit Menstruella störningar Dysmenorré Hypomenorré Menorragi Vaginal torrhet Misstänkta cellutstryk Minskad libido	Dyspareuni Vulvovaginit Postkoital blödning Bortfallsblödning Bröstcystor Brösthypertrofi Bröstneoplasm Cervikal polyp Endometriell atrofi Äggstockscystor Förstoring av uterus	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		Asteni Ökad svettning Ödem (generaliserat ödem, perifert ödem, ansiktsödem)	Sjukdomskänsla	
Utredningar		Viktökning	Viktsänkning	

* oregelbundna blödningar avtar oftast vid fortsatt behandling

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller och beskrivs i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet:

- venösa tromboemboliska sjukdomar
- arteriella tromboemboliska sjukdomar
- hypertoni
- levertumörer
- förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytisk uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot
- kloasma
- akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala.

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något förhöjd bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är okänt. För ytterligare information, se avsnitten 4.3 samt 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns hittills inga erfarenheter från överdosering med Linatera. Baserat på allmänna erfarenheter av orala kombinations-p-piller, är de symtom som kan tänkas uppträda vid överdos av aktiva tabletter illamående, kräkningar samt bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även ske hos flickor före den första menstruationen, om de av misstag tagit läkemedlet. Det finns ingen antidot och behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp (ATC): Gestagener och östrogener - kombinationspreparat
ATC kod: G03A A12.

Pearl-index för metodmisslyckande: 0,41 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 0,85)
Övergripande pearl-index (metodmisslyckande + patientmisslyckande): 0,80 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 1,30)

Den preventiva effekten av Linatera baseras på ett samspel av olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovlationshämning och förändringarna i endometriet.

I en 3 cykler lång ovlationshämningstudie, som jämförde drospirenon 3 mg / etinylestradiol 0,020 mg i en 24-dagars regim och en 21-dagars regim, var 24-dagars regimen förknippad med större hämning av follikelutveckling. Efter avsiktlig introduktion av doseringsfel under den tredje behandlingscykeln, visade en större andel i 21-dagarsregimen ovarieaktivitet inkluderande ägglossning, jämfört med kvinnorna i 24-dagarsregimen. Under cykeln efter avslutad behandling återgick ovarieaktiviteten till nivåerna före behandlingsstart hos 91,8 % av kvinnorna i 24-dagarsregimen.

Linatera är ett oralt kombinerat preventivmedel innehållande etinylestradiol och gestagenet drospirenon. Vid terapeutisk dosering har drospirenon också antiandrogena och svagt antimineralkortikoida egenskaper, men inga östrogener, glukokortikoida eller antiglukokortikoida egenskaper. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som i mycket liknar det naturliga hormonet progesteron.

Resultat från kliniska studier tyder på att de svagt antimineralkortikoida egenskaperna hos Linatera ger en svagt antimineralkortikoid effekt.

Två multicenter, dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade studier har utförts för att utvärdera effektivitet och säkerhet av Linatera hos kvinnor med måttlig acne vulgaris.

Efter sex månaders behandling gav Linatera jämfört med placebo, en statistiskt betydligt större minskning på 15,6 % (49,3 % jämfört med 33,7 %) av inflammatoriska lesioner, 18,5 % (40,6 % jämfört med 22,1 %) av icke-inflammatoriska lesioner, och 16,5 % (44,6 % jämfört med 28,1 %) av det totala antalet lesioner Dessutom gav en högre procentandel patienter, 11,8 % (18,6 % jämfört med 6,8 %), betyget "klar" eller "nästan klar" på provarens globala bedömningskala (Investigator's Static Global Assessment (ISGA), scale).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- Drospirenon

Absorption

Drospirenon som administreras oralt absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter en engångsdos uppnås maximala serumnivåer av den aktiva substansen på ca 38 ng/ml inom 1-2 timmar efter intag. Biotillgängligheten är mellan 76 och 85 %. Biotillgängligheten av drospirenon påverkas ej av samtidigt födointag.

Distribution

Efter oral tillförel minskar drospirenonnivåerna i serum med en slutlig halveringstid på 31 timmar. Drospirenon binder till serumalbumin och binder varken till SHBG (sex hormone binding globulin) eller CBG (corticoid binding globulin). Endast 3-5 % av de totala koncentrationerna av den aktiva substansen i serum är fritt. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte bindningen av drospirenon till serumprotein. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Efter oral tillförel genomgår drospirenon en betydande metabolism. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, bildad genom öppning av laktoringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Drospirenon kan även genomgå oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

Drospirenon är *in vitro* kapabel att hämma cytokrom P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 svagt till måttligt.

Elimination

Clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Endast spårmängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras i feces och urin i förhållandet cirka 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och feces är cirka 40 timmar.

Steady state

Under behandlingscykeln uppnås de maximala jämviktskoncentrationerna för drospirenon i serum på cirka 70 ng/ml efter cirka 8 dagars behandling. Nivåerna av drospirenon i serum ackumuleras med en faktor på cirka 3 till följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

Särskilda patientgrupper

Effekter vid nedsatt njurfunktion

Hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatin clearance CL_{Cr} 50-80 ml/min) var steady-state serumkoncentrationen av drospirenon jämförbar med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumkoncentrationen av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{Cr} 30-50 ml/min) jämfört med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Behandling med drospirenon tolererades också väl av kvinnor med mild och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenonbehandlingen visade inte på någon kliniskt signifikant påverkan på koncentrationen av serumkalium.

Effekt vid nedsatt leverfunktion

I en engångsdosstudie minskade oral clearance (CL/F) med ungefär 50 % hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion medför uppenbarligen ingen skillnad i serumkoncentrationen av kalium. Även vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera för hyperkalemi hos patienter) kunde inte någon ökning av serumkoncentrationen av kalium till den övre normalgränsen konstateras. Det kan konkluderas att drospirenon tolereras väl hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken av drospirenon eller etinylestradiol har observerats mellan japanska och kaukasiska kvinnor.

- Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter ett intag av en peroral engångsdos uppnås maximal serumkoncentration 33 pg/ml efter 1-2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är, beroende på presystemisk konjugering och first-pass metabolism, cirka 60 %. Samtidigt intag av föda reducerade biotillgängligheten av etinylestradiol hos omkring 25 % av de undersökta personerna, medan denna förändring ej kunde ses hos de andra.

Distribution

Koncentrationen av serumetinylestradiol minskar i två faser, där den terminala dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Etinylestradiol är i hög grad, men icke specifikt, bundet till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG och kortikoidbindande globuliner (CBG). Etinylestradiol har en skenbar distributionsvolym på 5 l/kg.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår betydande första-passage-metabolism i mag-tarmkanalen och i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men det bildas även ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa återfinns som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Den metaboliska clearancehastigheten för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Elimination

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon större utsträckning. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka en dag.

Steady state

Jämvikt uppnås under andra hälften av en behandlingscykel och serumnivåerna för etinylestradiol ackumuleras med en faktor av cirka 2,0 till 2,3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekterna av drospirenon och etinylestradiol hos laboratoriedjur begränsade sig till dem som har samband med känd farmakologisk verkan. Särskilt visade reproduktionstoxikologiska studier på embryo- och fostertoxicitet hos djur vilka anses artspecifika. Vid exponering som överstiger det som uppnås av Linatera-användare, observerades effekter på differentiering av fortplantningsorganen hos rättfoster, men inte hos apa. Miljöriskbedömningsstudier har visat att etinylestradiol och drospirenon kan utgöra en risk mot vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

<u>Aktiva filmdragerade tabletter (ljusrosa):</u>	<u>Filmdragerade placebotabletter (vita)</u>
	<i>Tablettkärna</i>
Laktosmonohydrat	Laktosmonohydrat
Majsstärkelse	Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat (E470b)	Magnesiumstearat (E470b)
	<i>Tablettfilm dragering</i>
Hypromellos (E464)	Hypromellos (E464)
Talk (E553b)	Talk (E553b)
Titandioxid (E171)	Titandioxid (E171)
Järnoxid, röd (E172)	

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC/aluminium blisterkarta i en ytterförpackning.

Förpackningsstorlekar:

- 28 tabletter
- 3 x 28 tabletter
- 6 x 28 tabletter

Varje blister innehåller 24 ljusrosa aktiva filmdragerade tabletter och 4 vita filmdragerade placebotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en risk mot miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Oy
Pansiovägen 47
20210 Åbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24322

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.5.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 29.6.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.5.2023