

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linatera 0,02 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

24 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia:

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

Apuaine: Laktoosi 46 mg

4 valkoista kalvopäällysteistä lumetablettia (plasebo):

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaine: Laktoosi 50 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.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: suun kautta

#### Miten Linatera-tabletteja 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-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

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

- Vaihto Linatera-tabletteihin hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari)

Linatera-tablettien 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 ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari, voidaan Linatera-tablettien käyttö aloittaa samana päivänä kun valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari olisi pitänyt laittaa.

- Vaihto Linatera-tabletteihin 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 unohtaminen

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

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 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 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 4 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 unohdettiin 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 vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamisesta, uusi (korvaava) tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian. Uusi tabletti tulee ottaa 12 tunnin kuluessa tavallisesta tabletin ottamisajasta, mikäli mahdollista. Jos aiemman tabletin ottamisesta on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa "4.2 Tabletin 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 vaikuttavia 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 lyhennetyn tauon aikana ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö tulee heti lopettaa.

- Laskimotromboosi tai laskimotromboosianamneesi (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Valtimotromboosi tai valtimotromboosianamneesi (esim. sydäninfarkti) tai tromboosin ennako-oire (esim. angina pectoris, TIA)
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu aivoverisuonitapahtuma
- Huomattava valtimotromboosin riskitekijä tai usean riskitekijän kasauma:
  - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita
  - vaikea hypertensio
  - vaikea dyslipoproteinemia
- Perinnöllinen tai hankittu laskimo- tai valtimotromboosialttius, kuten APC-resistenssi, antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)

- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu haimatulehdus, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- 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
- Anamneesissa migreeni, johon liittyi fokaalisia neurologisia oireita
- Yliherkkyys kalvopäällysteisten Linatera-tablettien vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä on punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta, ennen kun hän päättää käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkärin tulee tällöin päättää, tuleeko yhdistelmäehkäisytablettien käyttö keskeyttää.

- Verenkiertohäiriöt

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lisää laskimotromboemبولian riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Naisen riski saada laskimotromboembolia on suurin yhdistelmäehkäisytablettien ensimmäisen käyttövuoden aikana.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemboliaa esiintyy matalaestrogeenisten suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä noin 20 tapauksesta 100 000 naisvuotta kohti (levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisytabletit) 40 tapaukseen 100 000 naisvuotta kohti (desogestreelia/gestodeenia sisältävät yhdistelmäehkäisytabletit) naisilla, joilla ei tiedetä olevan laskimotromboemبولian riskitekijöitä. Vastaavasti esiintyvyys on 5–10 tapausta 100 000 naisvuotta kohti naisilla, jotka eivät käytä ehkäisytabletteja ja 60 tapausta 100 000 raskautta kohti. Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 % tapauksista.

Epidemiologisten tutkimusten mukaan laskimotromboemبولian riski drospirenonia sisältävien ehkäisytablettien käyttäjillä on suurempi kuin levonorgestreelia sisältävien ns. toisen sukupolven ehkäisytablettien käyttäjillä ja riski saattaa olla samankaltainen kuin desogestreelia/gestodeenia sisältävien ns. kolmannen sukupolven ehkäisytablettien käyttäjillä.

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat myös siihen, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja valtimotromboemبولian (sydäninfarkti, TIA) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten, aivojen tai verkkokalvon, laskimo- ja valtimotrombooseja on raportoitu esiintyneen ehkäisytablettien käyttäjillä erittäin harvoin. Näiden tapahtumien ja hormonaalisen ehkäisyyn yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Laskimon tai valtimon tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- jalan toispuolinen epätavallinen kipu ja/tai turvotus
- äkillinen vaikea rintakipu, riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteen vai ei
- äkillinen hengästyminen
- äkillisesti alkanut yskä
- poikkeuksellinen, vaikea, pitkittynyt päänsärky
- äkillinen, osittainen tai täydellinen näönmenetys
- kaksoiskuvat
- puheen puuroutuminen tai afasia
- kiertohuimaus
- pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohta
- vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus
- motoriset häiriöt
- akuutti vatsa.

Laskimotromboemboliakomplikaatioiden riskiä suurentavat yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä seuraavat tekijät:

- ikä (riski suurenee iän myötä)
- positiivinen sukuanamneesi (laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä päätetään.
- pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa ehkäisytablettien käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektiivistä kirurgiaa) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut. Antitromboottista lääkitystä tulee harkita, jos ehkäisytablettien käyttöä ei ole keskeytetty.
- lihavuus (painoindeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$ )
- suonikohjujen tai spontaanin pinnallisen tromboflebiitin ja laskimotromboosin välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Valtimotromboemboliakomplikaatioiden ja aivoverisuonitapahtumien riskiä lisäävät yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä seuraavat tekijät:

- ikä (riski suurenee iän myötä)
- tupakointi (yli 35-vuotiaita naisia tulisi vakavasti kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää yhdistelmäehkäisytabletteja)
- dyslipoproteinemia

- kohonnut verenpaine
- migreeni
- lihavuus (painoindeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$ )
- positiivinen sukuanamneesi (valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
- sydämen läppävika
- eteisvärinä.

Yhden vakavan tai usean samanaikaisen laskimo- tai valtimosairauden riskitekijän esiintyminen voi myös olla vasta-aihe valmisteen käytölle. Myös antikoagulanttihoitoon mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiä tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin mahdollisten tromboosioireiden ilmaantuessa.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoitoon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää ko. hoidon aikana.

Tromboembolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6 "Raskaus ja imetys").

Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai colitis ulcerosa) ja sirppisoluanemia.

Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennakko-oire), yhdistelmäehkäisytablettien käyttö voi olla syytä lopettaa heti.

- 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 µg 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 verenpainearvot ovat jatkuvasti koholla tai jos verenpaine on merkitsevästi koholla verenpainelääkityksestä huolimatta. 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, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

Perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman 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 etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti erityisesti ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu ilmenneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

Yksi vaaleanpunainen tabletti sisältää 46 mg laktoosia ja yksi valkoinen tabletti sisältää 50 mg laktoosia. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, LAPP-hypolaktasia (saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, tulee huomioida tämä laktoosimäärä.

### **Lääkärintutkimus**

Ennen Linatera-tablettien käytön aloittamista ensimmäistä kertaa tai uudelleen on otettava täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) ja suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine tulee mitata ja kliininen tutkimus tulee tehdä kiinnittäen huomiota vasta-aiheisiin (ks. kohta 4.3) ja varoituksiin (ks. kohta 4.4). Käyttäjää tulee neuvoa lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan sen ohjeita. Myöhempien tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti vallitsevan käytännön mukaisesti.

Käyttäjälle tulee kertoa, että ehkäisytabletit eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta sukupuolitaudeilta.

### **Tehon 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.

### **Syklikonrollin 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 kestäväen 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 lääkkeiden vaikutus Linatera-tabletteihin

Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset saattavat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai johtaa ehkäisytehon heikentymiseen. Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

#### Maksan aineenvaihdunta

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, mikä voi johtaa sukupuolihormonien puhdistuman suurenemiseen (esim. fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsepiini rifampisiini, bosentaani ja HIV-lääkitys (es. ritonaviiri, nevirapiini) sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismauutetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet). Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä noin 10 vuorokauden sisällä, mutta voi sen jälkeen kestää vähintään 4 viikkoa lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

#### Vaikutus enterohepaattiseen kiertoon

Ehkäisyn pettämistä on raportoitu ilmenneen myös eräiden antibioottien, kuten penisilliinien ja tetrasykliinien, käytön yhteydessä. Tätä vaikutusmekanismia ei ole selvitetty.

#### Kuinka toimia

Käytettäessä lyhytaikaisesti mitä tahansa yllämainittuihin lääkeaineryhmiin kuuluvia lääkevalmisteita tai yllämainittuja yksittäisiä lääkeaineita (maksaentsyymejä indusovat lääkkeet) rifampisiinia lukuun ottamatta tulee lääkehoidon aikana ja 7 päivän ajan hoidon loppumisen jälkeen käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi tilapäisesti jotain estemenetelmää.

Rifampisiinihoitoa saavien naisten tulee käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi jotain estemenetelmää sekä hoidon aikana että 28 päivää sen loppumisen jälkeen.

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

Antibioottihoidon yhteydessä ja 7 päivän ajan lääkkeen lopettamisesta (rifampisiinia lukuun ottamatta, ks. edellä) naisten tulisi käyttää ehkäisyyn estemenetelmää.

Jos samanaikainen lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien läpipainopakkauksen vaikuttavia aineita sisältävät tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava pakkaus on aloitettava heti.

Koska sytokromi P450 -järjestelmä ei osallistu drospirenonin plasmassa esiintyvien päämetaboliittien muodostumiseen, tämän entsyymijärjestelmän estäjillä ei oleteta olevan vaikutusta drospirenonin metaboliaan.

- Linatera-tablettien vaikutus muihin lääkkeisiin

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

*In vitro* -estotutkimusten ja vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini ja midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksella ei ole vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan.

- Muut yhteisvaikutukset

Potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE-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.

- 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 Raskaus ja imetys

Linatera-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Linatera-tablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten 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.

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.

#### 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

Linatera-tablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

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

**Haittavaikutukset, jotka liittyvät suun kautta otettaviin Linatera-tabletteihin tai niiden käytöstä keskivaikean aknen hoidossa, MedDRA-elinjärjestelmän ja MedDRA-käsitteiden mukaan**

Elinjärjestelmä (MedDRA version 9.1)	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Infektiot</b>			Kandidiaasi	
<b>Veri ja imukudos</b>			Anemia Trombosytomia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allerginen reaktio	Yliherkkyys
<b>Umpieritys</b>			Umpierityshäiriö	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Lisääntynyt ruokahalu Anoreksia Hyperkalemia Hyponatremia	
<b>Psykkiset häiriöt</b>	Tunneherkkyys	Masennus Libidon väheneminen Hermostuneisuus Uneliaisuus	Anorgasmia Unettomuus	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus Parestesia	Kiertohuimaus Vapina	
<b>Silmät</b>			Konjunktiviitti Silmien kuivuus Näköhäiriöt	
<b>Sydän</b>			Takykardia	
<b>Verisuonisto</b>		Migreeni Suonikohjut Hypertensio	Flebiitti Verisuoniin liittyvät häiriöt Epistaksis Synkopee	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi	Vatsakipu Oksentelu	Suurentunut vatsa Ruoansulatuskanava	

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA version 9.1)</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10 000, &lt;1/1000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
		Dyspepsia Ilmavaivat Gastriitti Ripuli	n häiriöt Ruoansulatuskanava n kylläisyydentunne Hiatustyrä Suun kandidiaasi Ummetus Suun kuivuus	
<b>Maksa ja sappi</b>			Sappikipu Kolekystiitti	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Akne Kutina Ihottuma	Kloasma Ekseema Alopekia Dermatitis acneiform Ihon kuivuus Erythema nodosum Hypertrikoosi Ihohäiriö Ihojuovat Kosketusdermatiitti Valoihottuma Ihokyhmyt	Erythema multiforme
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Selkäkipu Raajakipu Lihaskrampit		
<b>Sukuelimet ja rinnat</b>	Rintakipu Metrorragia* Amenorrea	Emättimen kandidiaasi Lantiokipu Rintojen suureneminen Fibrokystiset rinnat Verenvuoto kohdusta / emättimestä* Emätinvuoto Kuumat aallot Emätintulehdus Kuukautishäiriöt Dysmenorrea Hypomenorrea Menorragia Emättimen kuivuus Epäilyttävä papa- näyte	Dyspareunia Vulvovaginiitti Verenvuoto yhdynnän jälkeen Tyhjennysvuoto Rintakysta Rintojen liikakasvu Rintakasvain Kohdunkaulan polyyppi Kohdun limakalvon surkastuma Munasarjakysta Kohdun laajeneminen	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Astenia Lisääntynyt hikoilu Edeema (yleinen edeema, perifeerinen edeema, kasvojen edeema)	Huonovointisuus	
<b>Tutkimukset</b>		Painon nousu	Painon lasku	

\* Epäsäännöllinen vuoto häviää yleensä hoidon jatkuessa

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

- 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, migreeni, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus.
- Kloasma
- Suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.
- Perinnöllistä angioödemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita.

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

## 4.9 Yliannostus

Linatera-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja erityisesti nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. 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.

Linatera on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestogeeni). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeninen 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-tableteilla 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 merkitsevästi 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 Farmakokinetiikka

- 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 hyötyosuus on 76–85 %. Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta drospirenonin hyötyosuuteen.

### 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.

### Metabolia

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu täydellisesti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, jota muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti. Sytokromi P450 -järjestelmä ei osallistu kummankaan päämetaboliitin muodostumiseen. Vähäisiä määriä drospirenonia metaboloituu sytokromi P450 3A4:n kautta, ja drospirenonin on *in vitro* havaittu kykenevän estämään sen lisäksi myös sytokromi P450 1A1-, sytokromi P450 2C9- ja sytokromi P450 2C19 -entsyymejä.

### Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Muuttumatonta lääkeainetta 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 CLcr, 50–80 ml/min), vastasi hyvin tilannetta naisilla, joilla oli normaali munuaistoiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CLcr 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 loppuilla 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 kortikosteroidoja sitovan globuliinin (CBG) pitoisuuden nousua seerumissa. Jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

### Metabolia

Etinyyliestradioli altistuu presysteemiselle konjugaatiolle sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, minkä seurauksena syntyy suuri joukko hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina että glukuron- ja sulfaattikonjugaatteina. Etinyyliestradiolin metaboliiteitse tapahtuva plasmapuhdistuma on 5 ml/min/kg.

### Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei erity merkitsevässä 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 rajoittuivat 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.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vaikuttavia aineita sisältävät tabletit  
(vaaleanpunainen):

Lumetabletit (valkoinen):

*Tabletin ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti (E470b)

Laktoosimonohydraatti  
Povidoni K25  
Maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Tabletin kalvopäällyste:*

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

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

Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (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**

Käyttämätön valmiste 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**

30.5.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.5.2011