

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Linatera 0,02 mg/3 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

24 svetlo rožnatih filmsko obloženih tablet

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,020 mg etinilestradiola (v obliki betadeksinijevega klatrata) in 3 mg drospirenona.

Pomožna snov: laktoza 46 mg

4 bele placebo (neaktivne) filmsko obložene tablete

Tableta ne vsebuje zdravilnih učinkovin.

Pomožna snov: laktoza 22 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Aktivna tableta je svetlo rožnata, okrogla, na obeh straneh konveksna in na eni strani označena s črkama "DS" v pravilnem šesterokotniku.

Tableta s placebom je bela, okrogla, na obeh straneh konveksna in na eni strani označena s črkama "DP" v pravilnem šesterokotniku.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: peroralna uporaba

#### Kako jemati zdravilo Linatera

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete je treba jemati neprekinjeno 28 dni zapored, vsak dan po eno tableto. Tablete iz novega pretisnega omota je treba začeti jemati na dan, ki sledi dnevu, ko je ženska vzela zadnjo tableto iz prejšnjega pretisnega omota. Odtegnitvena krvavitev se ponavadi pojavi drugi ali tretji dan po začetku jemanja tablet s placebom (bele tablete v zadnji vrsti) in lahko traja še med jemanjem prvih tablet iz novega pretisnega omota.

#### Začetek jemanja zdravila Linatera

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve).

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet, nožničnega prstana ali transdermalnega obliža)

Če je mogoče naj ženska začne jemati zdravilo Linatera na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilno učinkovino) njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva oziroma najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevu obdobja brez tablet oziroma na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo neaktivno tableto njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Linatera jemati na dan odstranitve, najkasneje pa na dan, ko bi morala dobiti nov nožnični prstan ali transdermalni obliž.

- Prehod z zgolj progestagenske zaščite (tablet, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinoga dostavnega sistema (IUS), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Linatera katerikoli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne zdravilo Linatera jemati takoj. Dodatna kontracepcija v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila Linatera 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo Linatera jemati pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska pred tem že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom kombinirane peroralne kontracepcije izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

### **Ravnanje v primeru izpuščenih tablet**

Če ženska pozabi vzeti tableto s placebom iz zadnje (četrte) vrste, to ne vpliva na zanesljivost zaščite, vendar pa mora neuporabljeno tableto zavreči, da ne bi nenamerno podaljšala obdobja jemanja tablet s placebom. Naslednji nasveti veljajo samo v primeru, če ženska **pozabi vzeti aktivne tablete**:

Če ženska vzame katerokoli tableto **manj kot 24 ur prepozno**, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če ženska vzame katerokoli tableto **več kot 24 ur prepozno**, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru, da je ženska pozabila vzeti tablete, je treba upoštevati naslednji osnovni pravili:

1. priporočljivo trajanje jemanja tablet brez hormona je 4 dni, jemanja tablet se ne sme prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi dati naslednje nasvete:

- 1. do 7. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih sedmih dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih sedmih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Več tablet ko je pozabila vzeti in bliže ko so obdobju jemanja tablet s placebom, večje je tveganje za zanositev.

- 8. do 14. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je ženska tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne pregradne kontracepcijske metode. Če je pozabila vzeti več kot eno tableto, ji je treba svetovati, da v naslednjih sedmih dneh uporablja dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

- 15. do 24. dan

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je velika, ker se približuje obdobje jemanja tablet s placebom. S prilagoditvijo jemanja tablet je mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna metoda kontracepcije ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih sedmih dneh uporabljati še dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času, dokler ne porabi vseh aktivnih tablet. Štiri tablete s placebom iz zadnje vrste mora zavreči in takoj nadaljevati z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve preden porabi aktivne tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se v teh dneh pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitve.

2. Ženski se lahko svetuje, da preneha z jemanjem aktivnih tablet iz načetega pretisnega omota. V tem primeru mora do štiri dni jemati tablete s placebom iz zadnje vrste, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete, potem naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v obdobju jemanja tablet s placebom ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

### **Ravnanje v primeru prebavnih motenj**

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanja ali driske) je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno pregradno kontracepcijsko metodo. Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju aktivne tablete, je potrebno vzeti novo (nadomestno) tableto takoj, ko je to mogoče. Če je le mogoče naj novo tableto vzame v 24 urah od tedaj, ko ponavadi vzame tableto. Če je minilo že več kot 24 ur, mora ravnati tako, kot je opisano v poglavju 4.2 "Ravnanje v primeru izpuščenih tablet". Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

### **Kako odložiti odtegnitveno krvavitev**

Če želi ženska odložiti mesečno krvavitev, naj ne vzame tablet s placebom iz pretisnega omota, ampak naj takoj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Linatera. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi, vendar le dokler ni vzela vseh aktivnih tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavi vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Po obdobju jemanja tablet s placebom nato nadaljuje z rednim jemanjem zdravila Linatera.

Če želi ženska premakniti začetek (prvi dan) mesečne krvavitve na drug dan v tednu kot jo ima sicer ob trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje jemanja tablet s placebom za toliko dni, kot želi. Kolikor krajši je premor, toliko večja je možnost, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in se bodo vmesna krvavitve ali krvavi madeži pojavili med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

### 4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih peroralnih kontraceptivov se ne sme uporabljati v primeru spodaj naštetih bolezni. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, je treba jemanje tablet takoj prenehati.

- venska tromboza, prisotna ali v anamnezi (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- arterijska tromboza, prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt), ali prodromi (npr. angina pectoris ali prehodna ishemična ataka)
- cerebrovaskularni dogodek, prisoten ali v anamnezi
- prisotnost hudih ali multiplih dejavnikov tveganja za arterijsko trombozo:
  - sladkorne bolezni z zapleti na ožilju
  - hude hipertenzije
  - hude dislipoproteinemije
- podedovana ali pridobljena nagnjenost k venski ali arterijski trombozi, npr. rezistenca proti APC, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
- prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- huda ledvična okvara ali akutna ledvična odpoved
- prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice
- anamneza napadov migrene z žariščnimi nevrološkimi znaki
- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1..

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Opozorila

V primeru katerekoli od spodaj navedenih bolezni ali dejavnikov tveganja je treba za vsako žensko pretehtati koristi uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov v primerjavi z možnimi tveganji. Preden se zdravnik odloči za kombinirano peroralno kontracepcijo se mora o tem z žensko pogovoriti. V primeru stopnjevanja, poslabšanja ali prvega pojava katere od teh bolezni ali dejavnikov tveganja se mora ženska posvetovati z zdravnikom. Zdravnik naj oceni, ali je treba jemanje kombinirane peroralne kontracepcije prekiniti.

- Žilne bolezni

Pri ženskah, ki uporabljajo katerekoli kombinirane peroralne kontraceptive (KPK), je tveganje za pojav venske tromboembolije (VTE) večje kot pri ženskah, ki jih ne uporabljajo. Povečano tveganje za VTE je največje v prvem letu prve uporabe, in sicer pri ženskah, ki so prvič začele uporabljati KPK, in pri ženskah, ki so ponovno začele uporabljati KPK po vsaj enomesečnem premoru brez jemanja kontracepcijskih tablet.

Epidemiološke študije so pokazale, da je pogostnost VTE pri ženskah, ki nimajo znanih dejavnikov tveganja za VTE in uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive z nizkim odmerkom estrogena (< 0,05 mg etinilestradiola), od približno 20 primerov na 100.000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel) do 40 primerov na 100.000 žensk-let (za kombinirane

peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden). To je primerljivo s 5 do 10 primerov na 100.000 žensk-let med neuporabnicami in 60 primerov na 100.000 nosečnosti. VTE se v 1 do 2 % primerov konča smrtno.

Epidemiološke študije so pokazale, da je tveganje za venske trombembolije pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo drospirenon večje kot pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel (t.i. kontraceptive druge generacije) in je podobno tveganju, ki velja za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden (t.i. kontraceptive tretje generacije).

V epidemioloških študijah so povezovali uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov tudi z večjim tveganjem za arterijsko (miokardni infarkt, prehodna ishemična ataka) trombembolijo.

Izredno redko so pri ženskah, ki so jemale kontracepcijske tablete, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih, možganskih ali mrežničnih venah in arterijah. O tem, ali so ti zapleti povezani z jemanjem hormonskih kontraceptivov, ni enotnega mnenja.

Simptomi venskih ali arterijskih trombotičnih oz. trombemboličnih dogodkov ali cerebrovaskularnih dogodkov so:

- nenavadna enostranska bolečina v nogi, oteklost noge ali oboje
- nenadna huda bolečina v prsih, ne glede na to, ali se širi v levo roko ali ne
- nenadno težko dihanje
- nenaden pojav kašlja
- vsak nenavaden, hud, dolgotrajen glavobol
- nenadna delna ali popolna izguba vida
- diplopija
- nerazločno govorjenje ali afazija
- vrtoglavica
- kolaps s fokalnim epileptičnim napadom ali brez njega
- šibkost ali zelo izrazita omrtvelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa
- motorične motnje
- "akutni" abdomen.

Tveganje venskih trombemboličnih zapletov se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive povečuje s:

- starostjo
- pozitivno družinsko anamnezo (tj. vensko trombembolijo pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu.
- dolgotrajno imobilizacijo, večjo operacijo, vsako operacijo nog ali večjo poškodbo. V takšnih okoliščinah je priporočljivo prekiniti z jemanjem kontracepcijskih tablet (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti jemati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Če jemanje tablet ni prekinjeno vnaprej, je treba razmisliti o antitrombotični zaščiti.
- debelostjo (indeks telesne mase več kot 30 kg/m<sup>2</sup>)
- o možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske trombembolije ni enotnega mnenja.

Tveganje arterijskih trombemboličnih zapletov ali cerebrovaskularnih dogodkov se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive povečuje s:

- starostjo

- kajenjem (ženskam po 35. letu je treba strogo odsvetovati kajenje, če želijo jemati kombinirane peroralne kontraceptive)
- dislipoproteinemijo
- hipertenzijo
- migreno
- debelostjo (indeks telesne mase več kot 30 kg/m<sup>2</sup>)
- pozitivno družinsko anamnezo (tj. arterijsko tromboembolijo pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu.
- boleznijo srčnih zaklopk
- atrijsko fibrilacijo.

Kontraindikacija je lahko tudi prisotnost enega resnega dejavnika tveganja ali več hkratnih dejavnikov tveganja za vensko oziroma arterijsko bolezen. Upoštevati je treba tudi možnost antikoagulantne zaščite. Ženske, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, je treba posebej opozoriti, da se morajo v primeru možnih simptomov tromboze posvetovati s svojim zdravnikom. V primeru suma na trombozo ali potrjene tromboze je treba z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti. Zaradi teratogenosti antikoagulantnega zdravljenja (kumarinov) se je treba odločiti za ustrezne druge kontracepcijske metode.

V puerperiju je treba upoštevati večje tveganje za pojav tromboembolije (za informacije o uporabi med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.6).

Med drugimi boleznimi, ki jih povezujejo z neugodnimi vplivi na ožilje, so sladkorna bolezen, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična anemija.

Če se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

- Tumorji

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka na materničnem vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale kombinirane peroralne kontraceptive. Mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati učinkom spolnega vedenja in drugih dejavnikov, npr. humanega papilomavirusa (HPV), so še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki jemljejo/so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o benignih, še redkeje o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje kombinirane peroralne kontraceptive pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialnodiagnostično upoštevati možnost jetrnega tumorja.

Uporaba visokoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov (50 µg etinilestradiola) zmanjša tveganje za raka endometrija in jajčnika. Če to velja tudi za kombinirane peroralne kontraceptive z manjšimi odmerki, še ni potrjeno.

- Druga stanja

Progestagen v zdravilu Linatera je antagonist aldosterona in varčuje s kalijem. V večini primerov ni pričakovati povečanih vrednosti kalija. V klinični študiji so med jemanjem drospirenona pri nekaterih ženskah z blago do zmerno motnjo v delovanju ledvic in sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, opazili rahlo, nepomembno povečane vrednosti kalija v serumu. Zato je pri ženskah z motenim delovanjem ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred zdravljenjem na zgornji meji treba med prvim ciklusom zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu; to je še posebej pomembno pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem. Glejte tudi poglavje 4.5.

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov obstaja večje tveganje za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Le v teh redkih primerih je upravičeno takojšnje prenehanje jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Če se med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva pri že prej obstoječi hipertenziji trajno povišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno povišan krvni tlak ne odzovejo ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. Če se pri bolnici z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je primerno, kombiniran peroralni kontraceptiv ponovno uvede.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva, lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni: zlatenica in/ali srbenje povezana s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, *herpes gestationis*, z otosklerozo povezana naglušnost.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovi holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se že prej pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva takoj prekiniti.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne kontraceptive (< 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov je opisano poslabšanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Občasno se lahko pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniških kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov izogibati soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Vsaka svetlo rožnata tableta tega zdravila vsebuje 46 mg laktoze, vsaka bela tableta pa 22 mg. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze morajo to upoštevati.

## **Zdravniški pregled/posvet**

Preden ženska začne jemati zdravilo Linatera ali pred ponovno uvedbo zdravila Linatera, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko), izključiti nosečnost, izmeriti krvni tlak in opraviti klinični pregled predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva navodila. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti na temelju uveljavljenih smernic za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da peroralni kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

## **Zmanjšana učinkovitost**

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj med jemanjem aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2) ali sočasne jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

## **Zmanjšana kontrola ciklusa**

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, po približno treh ciklikih.

Če nepravilnosti krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba upoštevati možnost nehormonskih vzrokov in izvesti diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se v obdobju jemanja tablet s placebom ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala zdravilo Linatera redno v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo zdravila Linatera ni jemala v skladu s temi navodili, ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem zdravila Linatera izključiti nosečnost.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Opomba: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo Linatera

Medsebojno delovanje peroralnih kontraceptivov in drugih zdravil lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcije. V literaturi so bila opisana naslednja medsebojna delovanja.

### **Jetrna presnova**

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov (taka zdravila so npr. fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, bosentan in zdravila proti HIV (ritonavir, nevirapin) in verjetno tudi okskarbazepin, topiramamat, felbamat, grizeofulvin in zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Največja indukcija jetrnih encimov je opazna v 10 dneh in lahko traja še najmanj 4 tedne po prenehanju zdravljenja.

### **Vpliv na enterohepatični krvni obtok**

Tudi pri sočasni uporabi antibiotikov, kot so penicilini in tetraciklini, so poročali o neučinkovitosti kontracepcije. Mehanizem tega učinka ni znan.



## Ravnanje

Ženske, kratkotrajno zdravljene s katero od omenjenih zdravilnih učinkovin ali skupin zdravil (zdravila, ki inducirajo jetrne encime) razen rifampicina, bi morale med sočasnim jemanjem takšnega zdravila in sedem dni po prenehanju njegovega jemanja poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Ženske, zdravljene z rifampicinom, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov uporabljati pregradno kontracepcijsko zaščito ves čas zdravljenja in še 28 dni po koncu zdravljenja z rifampicinom.

Pri ženskah, dolgotrajno zdravljenih z zdravilnimi učinkovinami, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

Ženske, ki se zdravijo z antibiotiki (razen rifampicina, glejte zgoraj), morajo uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo še sedem dni po prenehanju zdravljenja.

Če sočasno zdravljenje traja še ob koncu jemanja aktivnih kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota, je treba neaktivne tablete zavreči in takoj začeti jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota.

Glavni presnovki drospirenona v človeški plazmi nastanejo brez sodelovanja sistema citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi zaviralci tega encimskega sistema vplivali na presnovo drospirenona.

- Vpliv zdravila Linatera na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih zdravilnih učinkovin. Glede na to se lahko poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin) njihova koncentracija v plazmi in tkivu.

Glede na inhibicijske študije in vitro ter študije medsebojnega delovanja in vivo pri prostovoljках, ki so jemale omeprazol, simvastatin in midazolam kot označevalni substrat, je interakcija drospirenona v odmerku 3 mg s presnovo drugih zdravilnih učinkovin malo verjetna.

- Druga medsebojna delovanja

Pri bolnicah brez ledvične okvare sočasno jemanje drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil ne vpliva pomembno na vrednosti kalija v serumu. Kljub temu sočasno jemanje zdravila Linatera z zaviralci aldosterona oz. diuretiki, ki zadržujejo kalij v telesu, niso preučevali. V teh primerih je treba v prvem ciklusu zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu. Glejte tudi poglavje 4.4.

- Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenon poveča aktivnosti renina v plazmi in plazemskega aldosterona, kar je posledica njegovega blagega antimineralokortikoidnega delovanja.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Zdravilo Linatera se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Linatera zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. V obsežnih epidemioloških študijah s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne kontraceptive; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če je med nosečnostjo nenamerno jemala kombinirane peroralne kontraceptive.

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Glede na te podatke ni mogoče izključiti neželenih učinkov povezanih s hormonskim delovanjem zdravilnih učinkovin. Splošne izkušnje z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov med nosečnostjo ne dokazujejo dejansko pojavljanje neželenih učinkov pri človeku.

Podatkov, ki so na voljo o jemanju zdravila Linatera med nosečnostjo, je premalo, da bi dopuščali sklepe o njegovih negativnih učinkih na nosečnost, zdravje ploda ali novorojenčka. Do sedaj ni na voljo ustreznih epidemioloških podatkov.

#### Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljivo, dokler doječa mati otroka povsem ne neha dojiti. Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko v materinem mleku izloča majhna količina kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov, ki lahko vplivajo na otroka.

#### Plodnost

Zdravilo Linatera je indicirano za zaščito pred nosečnostjo. Glede informacij o povrnitvi plodnosti glejte poglavje 5.1.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, niso ugotovili vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### 4.8 Neželeni učinki

Med jemanjem zdravila Linatera so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Spodnja preglednica navaja neželene učinke po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOC). Pogostnost je ocenjena glede na podatke iz kliničnih preskušanj. Za opis določenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

**Neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Linatera kot peroralnega kontraceptiva ali za zdravljenje zmernih navadnih aken, po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in z izrazi klasifikacije MedDRA.**

Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $<1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $<1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$ )	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			kandidoza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija trombocitemija	

<b>Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Občasni (≥1/1.000 do &lt;1/100)</b>	<b>Redki (≥1/10.000 do &lt;1/1.000)</b>	<b>Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</b>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			alergijske reakcije	preobčutljivost
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>			endokrine motnje	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			povečan apetit anoreksija hiperkaliemija hiponatriemija	
<b>Psihiatrične motnje</b>	čustvena labilnost	depresija živčnost zaspanost	anorgazmija nespečnost	
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	omotica parestezije	vrtočlavica tremor	
<b>Očesne bolezni</b>			konjunktivitis suhost oči očesne bolezni	
<b>Srčne bolezni</b>			tahikardija	
<b>Žilne bolezni</b>		migrena varikozne vene hipertenzija	flebitis žilne bolezni epistaksa sinkopa	
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea	bolečine v trebuhu bruhanje dispepsija flatulenca gastritis driska	povečanje trebuha prebavne motnje občutek napihnjenosti prebavil hiatusna hernija oralna kandidoza zaprtje suha usta	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			bolečine v predelu žolčnika holecistitis	

<b>Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Občasni (≥1/1.000 do &lt;1/100)</b>	<b>Redki (≥1/10.000 do &lt;1/1.000)</b>	<b>Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</b>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		akne srbenje osip	kloazma ekcem alopecija akneiformni dermatitis suha koža nodozni eritem hipertrichoza kožne spremembe kožne strije kontaktni dermatitis fotosenzitivni dermatitis vozlički v koži	multiformni eritem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečine v hrbtu bolečine v udih mišični krči		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	bolečine v dojkah metroragija* amenoreja	nožnična kandidoza bolečine v predelu medenice povečanje dojk fibrocistične dojke krvavitev iz maternice/nožnice* izcedek iz spolovil valovi vročine vaginitis menstruacijske motnje dismenoreja hipomenoreja menoragija suhost nožnice sumljiv izvid brisa po Papanicolaou zmanjšanje libida	disparevnija vulvovaginitis pokoitalna krvavitev odtegnitvena krvavitev cista dojke hiperplazija dojk neoplazma dojke polip na materničnem vratu atrofija endometrija cista na jajčniku povečanje maternice	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		astenija močnejše znojenje edemi (generalizirani edemi, periferni edemi, edem obraza)	splošno slabo počutje	
<b>Preiskave</b>		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

\* neredne krvavitve med nadaljevanjem zdravljenja ponavadi minejo

Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

- venske trombembolične motnje
- arterijske trombembolične motnje

- hipertenzija
- jetrni tumorji
- pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, epilepsije, materničnih miomov, porfirije, sistemskega eritematoznega lupusa, herpesa gestationis, Sydenhamove horee, hemolitično-uremičnega sindroma, holestatske zlatenice
- kloazma
- Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo.
- Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogenski sprožijo simptome angioedema ali jih poslabšajo.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo peroralne kontraceptive rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

S prevelikim odmerjanjem zdravila Linatera ni nobenih izkušenj. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi bi se v primeru prevelikega odmerjanja aktivnih tablet lahko pojavili navzea, bruhanje in, pri mladih dekletih, rahla krvavitev iz nožnice. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogenski, enofazna zdravila; oznaka ATC: G03AA12

Pearlov indeks (neuspešnost metode): 0,41 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 0,85)

Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,80 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 1,30).

Kontracepcijski učinek zdravila Linatera temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih veljata za najpomembnejša preprečitev ovulacije in spremembe endometrija.

V študiji zaviranja ovulacije, ki je potekala 3 cikle, so primerjali drospirenon 3 mg/etinilestradiol 0,02 mg v 24-dnevni in 21-dnevni režimi zdravljenja; razvoj foliklov je bil močnejše zavrt po 24-dnevni režimi zdravljenja. Po v študiji načrtovani in namerni napaki v odmerjanju v tretjem ciklusu zdravljenja, je bila aktivnost jajčnikov, vključno z ubežnimi ovulacijami, prisotna v večjem deležu pri ženskah, ki so bile na 21-dnevni režimi zdravljenja v primerjavi z ženskami, ki so bile na 24-dnevni režimi zdravljenja. Aktivnost jajčnikov se je pri 91,8 % žensk, ki so bile na 24-dnevni režimi zdravljenja, povrnila na raven pred zdravljenjem že v prvem ciklusu po zdravljenju.

Zdravilo Linatera je kombiniran peroralni kontraceptiv, ki vsebuje etinilestradiol in progestagen drospirenon. V terapevtskih odmerkih deluje drospirenon tudi antiandrogeno in blago antimineralokortikoidno. Ne deluje estrogeno, glukokortikoidno in antiglukokortikoidno, zato so farmakološke značilnosti drospirenona zelo podobne naravnemu hormonu progesteronu.

V kliničnih študijah so ugotovili, da blage antimineralokortikoidne lastnosti zdravila Linatera povzročajo blag antimineralokortikoidni učinek.

Da bi določili učinkovitost in varnost zdravila Linatera pri ženskah z zmerno hudimi navadnimi aknami, so izvedli dve multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji.

Po šestih mesecih zdravljenja se je pri zdravilu Linatera v primerjavi s placebom pokazalo statistično značilno 15,6 % zmanjšanje vnetnih sprememb (49,3 % oz. 33,7 %), 18,5 % zmanjšanje nevnetnih sprememb (40,6 % oz. 22,1 %) in 16,5 % zmanjšanje skupnega števila sprememb (44,6 % oz. 28,1 %). Poleg tega je po lestvici ISGA (*Investigator's Static Global Assessment*) oceni "čisto" ali "skoraj čisto" doseglo 11,8 % več žensk (18,6 % oz. 6,8 %), ki so jemale zdravilo Linatera kot tistih, ki so jemale placebo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Drospirenon

### Absorpcija

Po zaužitju se drospirenon hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 38 ng/ml, doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju posameznega odmerka. Biološka uporabnost je med 76 in 85 %. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost drospirenona.

### Porazdelitev

Po peroralni uporabi koncentracija drospirenona upada s terminalnim razpolovnim časom 31 ur. Drospirenon je vezan na serumski albumin ter se ne veže na spolne hormone vežeči globulin (SHBG) ali kortikoide vežeči globulin (CBG). Samo 3 - 5 % celotne koncentracije zdravilne učinkovine v serumu je prisotne kot prosti steroid. Z etinilestradiolom izzvano povečanje koncentracije SHBG ne vpliva na vezavo drospirenona na beljakovine v serumu. Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Presnova

Drospirenon se po zaužitju v veliki meri presnovi. Glavna presnovka v plazmi sta kislina oblika drospirenona, ki nastane z razklenitvijo laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat; oba nastaneta brez sodelovanja encimskega sistema P450. Drospirenon se v neznatni meri presnovi s citokromom P450 3A4 in *in vitro* dokazano zavre ta encim ter citokrom P450 1A1, citokrom P450 2C9 in citokrom P450 2C19.

### Izločanje

Hitrost izločanja drospirenona iz seruma je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon se le v neznatni količini izloča nespremenjen. Presnovki drospirenona se izločajo v blatu in seču v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov v seču in blatu je približno 40 ur.

### Stanje dinamičnega ravnovesja

Med ciklusom jemanja so največje serumske koncentracije drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja, okoli 70 ng/ml, dosežene po 8 dneh zdravljenja. Koncentracija drospirenona v serumu se zaradi razmerja terminalnega razpolovnega časa in intervala odmerjanja akumulira za približno faktor 3.

### Posebne populacije

#### *Ledvična okvara*

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ženskah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina [CLcr] 50 – 80 ml/min) primerljiva tisti pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Pri ženskah z zmerno ledvično okvaro (CLcr, 30 – 50 ml/min) je bila koncentracija drospirenona v serumu v povprečju 37 % višja kot pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Ženske z blago in zmerno ledvično okvaro so jemanje drospirenona dobro prenašale. Zdravljenje z drospirenonom ni klinično pomembno vplivalo na koncentracijo kalija v serumu.

## *Jetna okvara*

V študiji posameznega odmerka je bil peroralni očistek (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter za približno 50 % manjši kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter ni bilo povezano z značilno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se ni zvišala nad zgornjo mejo normalnega območja niti v primeru sladkorne bolezni niti sočasnega zdravljenja s spironolaktonom (dveh dejavnikov, ki povečujeta nagnjenost k hiperkaliemiji). Sklepamo lahko, da bolnice z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) drospirenon dobro prenašajo.

## *Etnične skupine*

Med Japonkami in belkami niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki drospirenona in etinilestradiola.

- Etinilestradiol

## Absorpcija

Zaužiti etinilestradiol se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 33 pg/ml, doseže v 1 do 2 urah po zaužitju posameznega odmerka. Absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda približno 60 %. Sočasno uživanje hrane je pri približno 25 % preiskovank zmanjšalo biološko uporabnost etinilestradiola, pri drugih pa ni bilo sprememb.

## Porazdelitev

Koncentracija etinilestradiola v serumu se zmanjšuje v dveh fazah; za terminalno dispozijsko fazo je značilen razpolovni čas približno 24 ur. Etinilestradiol se v veliki meri, vendar nespecifično veže na serumski albumin (približno 98,5 %) in inducira povečanje koncentracije SHBG in CBG v serumu. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5 l/kg.

## Presnova

Etinilestradiol se predsistemske konjugira v sluznici tankega črevesa in v jetrih. V glavnem se presnavlja z aromatsko hidroksilacijo, vendar nastane pri presnovi veliko različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Hitrost presnovnega očistka etinilestradiola je približno 5 ml/min/kg.

## Izločanje

Delež etinilestradiola, ki se izloči nespremenjen, je nepomemben. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola v seču in z žolčem je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

## Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja. Koncentracija etinilestradiola v serumu se akumulira za približno faktor 2,0 do 2,3.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri laboratorijskih živalih so bili učinki drospirenona in etinilestradiola omejeni na tiste, ki so povezani z znanim farmakološkim delovanjem. Predvsem študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri živalih odkrile embriotoksične in fetotoksične učinke, ki veljajo za specifične za živalsko vrsto.

Pri izpostavljenosti, ki je presegala izpostavljenost pri uporabnicah zdravila Linatera, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri plodovih podgan, ne pa pri opicah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Aktivne filmsko obložene tablete (svetlo rožnate):

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
magnezijev stearat (E470b)

*Jedro tablete:*

Filmsko obložene tablete s placebom (bele):

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat (E470b)

*Filmska obloga tablete:*

hipromeloza (E464)  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
rdeči železov oksid (E172)

hipromeloza (E464)  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz prosojnega PVC in aluminija v škatli.

Velikosti pakiranj

28 tablet  
3 x 28 tablet  
6 x 28 tablet

Vsak pretisni omot vsebuje 24 svetlo rožnatih aktivnih filmsko obloženih tablet in 4 bele filmsko obložene tablete s placebom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana



**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-939/14

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 23.05.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 19.09.2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16.05.2014