

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linatera, 0,02 mg + 3,0 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 jasnoróżowe tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) (w postaci etynyloestradiolu klatratu betadeksu) i 3,0 mg drospirenonu (*Drospirenonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 46 mg.

4 białe tabletki powlekane (placebo):

Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 22 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki zawierające substancje czynne są jasnoróżowe, okrągłe, dwustronnie wypukłe, po jednej stronie wytłoczone litery „DS” wpisane w sześciokąt foremny.

Tabletki placebo są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe, po jednej stronie wytłoczone litery „DP” wpisane w sześciokąt foremny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Linatera powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Linatera w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: Podanie doustne.

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Linatera

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na opakowaniu, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia występuje zwykle

po 2 do 3 dniach od rozpoczęcia stosowania tabletek placebo (ostatni rząd tabletek) i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Linatera

- Jeżeli w ostatnim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu kobiety (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

- Zmiana z innego złożonego produktu antykoncepcyjnego (złożony doustny produkt antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Linatera następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Linatera zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana ze produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletki, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)

Kobieta przyjmująca minitabletkę może przejść na stosowanie produktu leczniczego Linatera w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach – w chwili, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). We wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek produktu Linatera.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21. do 28. dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Pominięcie tabletek placebo z ostatniego (czwartego) rzędu blistra można zignorować. Należy je jednak wyrzucić, aby uniknąć niezamierzonego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo. Poniższe zalecenia dotyczą tylko pominięcia tabletek zawierających substancje czynne: Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. zalecana przerwa w przyjmowaniu tabletek to 4 dni, nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat zażywania tabletek:

- Dzień 1 do 7

Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im mniej czasu minęło od okresu stosowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- Dzień 8 do 14

Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednakże, jeżeli pominięto więcej niż 1 dawkę, kobieta powinna zostać poinformowana o konieczności stosowania przez 7 dni dodatkowej metody antykoncepcji.

- Dzień 15 do 24

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżający się okres stosowania tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, stosowano właściwe dawkowanie. W przeciwnym razie kobieta powinna postępować zgodnie z pierwszą z dwóch wymienionych opcji oraz przez 7 kolejnych dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze aż do wyczerpania tabletek zawierających substancje czynne. Należy pominąć 4 tabletki placebo z ostatniego rzędu i bezpośrednio rozpocząć następne opakowanie. Do czasu zakończenia stosowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Kobieta może także poinformować o możliwości zaprzestania przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Następnie, do 4 dni kobieta powinna przyjąć tabletki placebo z ostatniego rzędu, wliczając dni, w których pominęła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki, a w okresie stosowania tabletek placebo nie występuje krwawienie z odstawienia, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty, biegunka) wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancje czynne wystąpiły wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną (dodatkową) tabletkę zawierającą substancje czynne.

Dodatkowa tabletkę powinna zostać przyjęta przed upływem 24 godzin od zwykłego czasu stosowania.

Jeżeli upłynie ponad 24 godziny, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego opakowania.

Jak przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć tabletki placebo z aktualnego opakowania i rozpocząć bezpośrednio stosowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu Linatera. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby nawet do zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu miesięczkowego może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne. Regularne przyjmowanie produktu Linatera należy wznowić po okresie stosowania tabletek placebo.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższego okresu przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może wystąpić krwawienie i plamienie śródcykliczne (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

Jeżeli którakolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi

- ciężkie nadciśnienie tętnicze
- ciężka dyslipoproteinemia
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia złośliwych nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Linatera.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Linatera.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych bądź tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, powinno się zaprzestać stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka rozpoczęła terapię przeciwwązkowymi produktami leczniczymi, powinna zastosować inną metodę antykoncepcji, ze względu na ryzyko teratogennego działania przeciwwązkowych produktów leczniczych (kumaryny).

- Zaburzenia krążenia

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Linatera może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu upewnienia się, że rozumie ona ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związane z produktem leczniczym Linatera, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

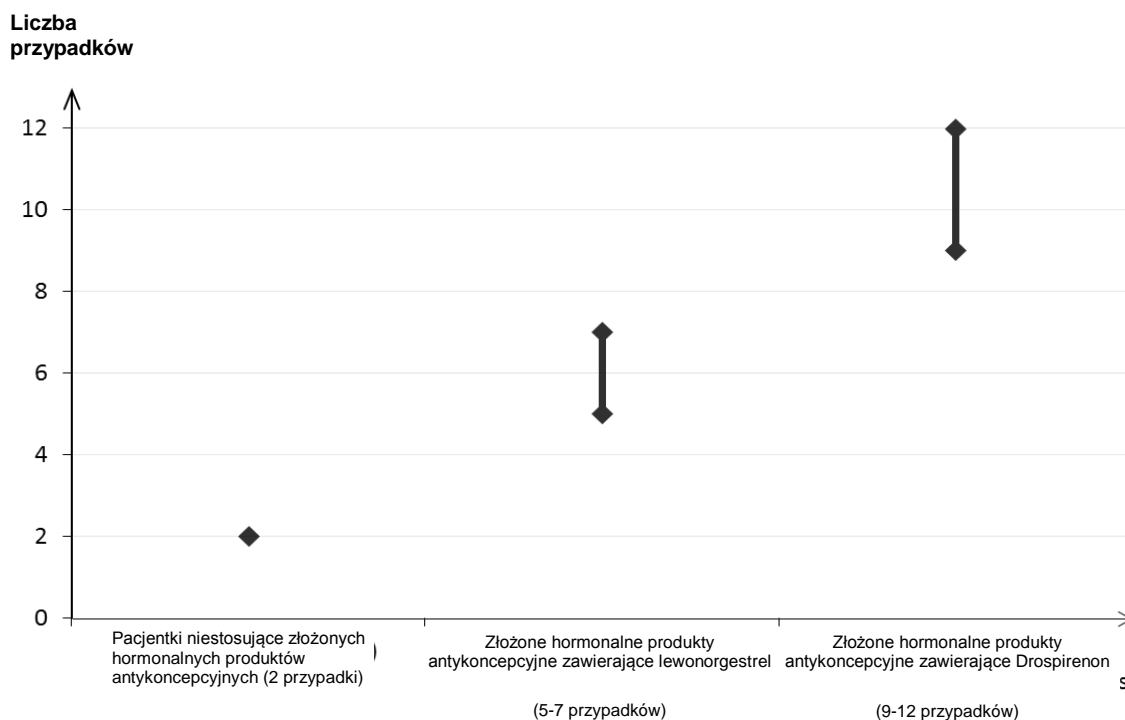
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Linatera jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Linatera nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Linatera jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia

	migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

• Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (powyżej 5 lat) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (*Relative Risk*, RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, efektów biologicznych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników jednocześnie. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych produktów leczniczych.

U pacjentek stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz – z jeszcze mniejszą częstotliwością – złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie

wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy uwzględnić nowotwory wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

- Inne stany

Zawarty w produkcie leczniczym Linatera progestagen – drospirenon jest antagonistą aldosteronu, wykazującym właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Jednakże w badaniu klinicznym podczas stosowania drospirenonu, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u stosujących równocześnie inne produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej, dochodziło do niewielkiego, nieistotnego zwiększenia stężenia potasu w osoczu w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego, zaleca się sprawdzać stężenie potasu w osoczu w trakcie pierwszego cyklu stosowania u pacjentek z niewydolnością nerek i wyjściowym stężeniem potasu w osoczu sięgającym górnej granicy normy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów oszczędzających potas (patrz także punkt 4.5).

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym krwi stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze krwi lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi. Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyń ruchomego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w okresie ciąży bądź podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność na insulinę tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu terapii cukrzycy u osób otrzymujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradolu). Tym niemniej należy starannie monitorować stan pacjentek chorujących na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Każda jasnoróżowa tabletką produktu leczniczego Linatera zawiera 46 mg laktozy, każda biała tabletką zawiera 22 mg. U pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujących dietę bezlaktozową należy uwzględnić zawartość laktozy w produkcie leczniczym.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Linatera należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Linatera w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innym chorobami przenoszonymi drogą płciową

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku, np. pominięcia tabletki zawierającej substancje czynne (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit podczas stosowania tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około 3 cykli.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne krwawienia, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka ta może obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w okresie przyjmowania tabletek placebo. Jeżeli złożony doustny produkt antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Tym niemniej jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w okresie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Linatera

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcji. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek zawierających substancje czynną z opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Następujące interakcje opisywano w literaturze.

*Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np. barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkt leczniczy stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramata oraz produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).*

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych
Równoczesne stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcji oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu z zastosowaniem połączenia drospirenon (3mg/dobę)/etynyloestradiol (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

Dawka etorykoksybu wynosząca 60 do 120 mg/dobę podawana równocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4 do 1,6 krotnie.

- **Interakcje produktu leczniczego Linatera z innymi produktami leczniczymi**

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny), jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie badań interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek przyjmujących omeprazol, symwastatynę lub midazolam jako substraty markerowe stwierdzono, że klinicznie istotny wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji aktywnych szlakiem cytochromu P450 jest mało prawdopodobny. Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. tiklopidyna) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

- **Inne rodzaje interakcji**

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w osoczu podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów (ACE) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek, które nie mają niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących leczenia produktem leczniczym Linatera oraz antagonistami aldosteronu lub moczopędnymi produktami leczniczymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w osoczu. Patrz również punkt 4.4.

- **Wyniki badań laboratoryjnych**

Steroidowe produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza i, dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększa stężenie aldosteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Linatera nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Linatera, należy bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogennego na skutek nieumyślnego stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie dostarcza dowodów na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Linatera u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, aby potwierdzić ujemny wpływ produktu leczniczego na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Linatera należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu. Dlatego na ogół nie zaleca się ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

Płodność

Produkt Linatera jest wskazany w celu zapobiegania ciąży. Informacje dotyczące płodności, patrz punkt 5.1.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane występujące u osób stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne patrz punkt 4.4.

U kobiet przyjmujących produkt leczniczy Linatera opisywano następujące działania niepożądane: Tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych. Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany zastosowano najbardziej odpowiednią terminologię MedDRA.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Linatera jako antykoncepcji doustnej lub w leczeniu umiarkowanej postaci trądziku pospolitego opisane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (>1/1000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja alergiczna	nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększenie apetytu brak apetytu hiperkaliemia hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	zmiany nastroju	depresja nerwowość senność	brak orgazmu bezsenna	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	Często (>1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (>1/1000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do < 1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy parestezje	zawroty głowy dreszcze	
Zaburzenia oka			zapalenie spojówek zespół suchego oka choroby oka	
Zaburzenia serca			tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		migrena żylaki nadciśnienie tętnicze	zapalenie żył choroby tętnic krwawienia z nosa omdlenie żylna choroba zakrzepowo- zatorowa tętnicze zaburzenia zakrzepowo- zatorowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	ból brzucha wymioty niestrawność wzdęcia nieżyt żołądka biegunka	powiększony brzuch zaburzenia żołądka i jelit uczucie pełności w żołądku i jelitach przepuklina rozworu przełykowego kandydoza jamy ustnej zaparcia suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			ból pęcherzyka żółciowego zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik świąd wysypka	ostuda egzema (wyprysk) łysienie trądzikowate zapalenie skóry suchość skóry rumień guzowaty nadmierne owłosienie zaburzenia skóry rozstępny na skórze kontaktowe zapalenie skóry świątłoczule zapalenie skóry guzki skórne	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki		ból pleców ból kończyn skurcze mięśni		

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyst często (>1/1000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
łączniej				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, krwawienie maciczne* brak miesiączki	kandydoza pochwy ból w miednicy powiększenie piersi torbiele piersi krwawienia z macicy/pochwy* upławy uderzenia gorąca zapalenie pochwy zaburzenia miesiączkowania bolesne miesiączkowanie skąpe miesiączkowanie krwotok miesiączkowy suchość pochwy nieprawidłowy rozmaz szyjkowy (metodą Papanicolaou) zmniejszenie libido	bolesny stosunek płciowy zapalenie sromu i pochwy krwawienie po stosunku krwawienie z odstawienia torbiel piersi rozrost piersi nowotwór piersi polip szyjki macicy zanik błony śluzowej trzonu macicy torbiel jajnika powiększenie macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie wzmóŜona potliwość obrzęk (obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)	złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

* nieregularne krwawienia zwykle ustępują podczas dalszego stosowania

Opis wybranych działań niepoŜądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego, zakrzepicy żylny oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepoŜądanych, opisanych w punkcie 4.4:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- nadciśnienie tętnicze krwi;
- nowotwory wątroby;
- istnieją sprzeczne dane dotyczące związku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z wywołaniem lub pogorszeniem: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicy, żółtaczki cholestatycznej;

- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogenego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet, które nie przekroczyły 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antukoncepcji doustnej (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C,
02-222 Warszawa,
tel +48 22 49 21 301,
faks: +48 22 49 21 309,
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Linatera. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum zatem należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): Progestageny i estrogeny, produkty złożone o stałej dawce; Drospirenon i estrogen, kod ATC: G03AA12.

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,41 (górną dwustronna 95% granica przedziału ufności: 0,85)

Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,80 (górną dwustronna 95% granica przedziału ufności: 1,30).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Linatera jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Schemat 24 dniowy wykazał lepszą supresję rozwoju pęcherzyków w badaniu hamowania owulacji przeprowadzonym w 3 cyklach miesięczkowych, porównującym drospirenon 3 mg+etynyloestradiol 0,02 mg w schemacie 21 dniowym i 24 dniowym. Po świadomym zastosowaniu błędnego dawkowania w trzecim cyklu miesięczkowym wykazano większy odsetek czynności owulacyjnej u kobiet stosujących schemat 21 dniowy w porównaniu do kobiet stosujących schemat 24 dniowy. Po zakończeniu leczenia, aktywność jajników wróciła do poziomu sprzed leczenia u 91,8% kobiet stosujących schemat 24 dniowy.

Produkt leczniczy Linatera jest złożonym doustnym produktem antykoncepcyjnym, zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen + drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie antyandrogenne oraz niewielkie przeciwwielokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwwielokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą wskazywać na istnienie niewielkiego efektu przeciwwielokortykosteroidowego produktu leczniczego Linatera wywołanego przez właściwości przeciwwielokortykosteroidowe.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Linatera u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym przeprowadzono dwa, randomizowane, kontrolowane placebo badania z podwójnie ślełą próbą.

Po sześciu miesiącach leczenia, w porównaniu z placebo, Linatera wykazał statystycznie istotnie większą redukcję na poziomie 15,6% (49,3% wobec 33,7%) zmian zapalnych, 18,5% (40,6% wobec 22,1%) zmian niezapalnych i 16,5% (44,6% wobec 28,1%) ogólnej liczby zmian. Dodatkowo wykazano wyższy procent przypadków 11,8% (18,6% wobec 6,8%) ocenionych jako „czysty” lub „prawie czysty” zgodnie ze skalą Investigator’s Static Global Assessment (ISGA)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w osoczu wynoszące 38 ng/ml zostaje osiągnięte po około 1-2 godz. przyjęciu dawki pojedynczej. Biodostępność wynosi 76 do 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu zmniejsza się, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godz. Drospirenon wiąże się z albuminami, nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBG). Jedynie 3 do 5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w osoczu występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg mc.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenon, uzyskiwany poprzez redukcję i następnie sulfatację. Drospirenon podlega metabolizmowi oksydacyjnemu katalizowanemu przez CYP4A4.

In vitro, drospirenon w stopniu niewielkim do umiarkowanego, hamuje enzymy cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Klirens drospirenonu w osoczu wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg mc. Śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2 do 1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godz.

Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania produktu leczniczego maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml występuje po około 8 dobach stosowania. Stężenie drospirenonu w osoczu charakteryzuje się akumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako konsekwencja współczynnika końcowego okresu półtrwania oraz odstępów pomiędzy dawkowaniem.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie drospirenonu w osoczu w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{cr} = 50-80$ ml/min) było porównywalne ze stężeniami u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w osoczu kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w osoczu.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po jednorazowym podaniu doustnym (CL/F) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w osoczu. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w osoczu powyżej górnej granicy normy. Dlatego można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy kobietami rasy kaukaskiej i pochodzącymi z Japonii.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin od doustnego podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przejściem substancji do krążenia. U około 25% badanych osób następowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu po spożyciu pokarmu; w pozostałych przypadkach nie wykazano tego efektu.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Etynyloestradiol w osoczu podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę (około 98,5%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG i CBG w osoczu. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg mc.

Metabolizm

Etynyloestradiol w znaczącym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w jelicie i wątrobie.

Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 5 ml/min/kg mc.

In vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również nieodwracalnym inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Eliminacja

Etynyloestradiol w postaci niezmienionej nie jest wydalany w znaczącej ilości. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dzień.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu; kumulacja etynyloestradiolu w osoczu charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykroczało poza znane efekty farmakologiczne. W analizie toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono, że działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt jest specyficzne dla każdego gatunku. Stosując dawki przekraczające ilości hormonów zawartych w produkcie leczniczym Linatera odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów. Tego efektu nie obserwowano u małąp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane zawierające substancje czynne (jasnoróżowe):

Rdzeń:

Laktoza
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tabletki placebo (białe)

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Zawartość opakowań:

1 x 28 tabletek powlekanych

3 x 28 tabletek powlekanych

6 x 28 tabletek powlekanych

Każdy blister zawiera 24 jasnoróżowe tabletki powlekane zawierające substancje czynne oraz 4 białe powlekane tabletki placebo.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14850

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.09.2008/24.09.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.07.2015