

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gestinyl 20 mikrog/75 mikrog tabletti, päällystetty
Gestinyl 30 mikrog/75 mikrog tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttavat aineet:

Gestinyl 20 mikrog/75 mikrog: yksi tabletti sisältää 20 mikrogrammaa etinyyliestradiolia ja 75 mikrogrammaa gestodeenia

Gestinyl 30 mikrog/75 mikrog: yksi tabletti sisältää 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia ja 75 mikrogrammaa gestodeenia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Gestinyl 20 mikrog/75 mikrog sisältää 38 mg laktoosimonohydraattia ja 20 mg sakkaroosia

Gestinyl 30 mikrog/75 mikrog sisältää 38 mg laktoosimonohydraattia ja 20 mg sakkaroosia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, sokeripäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä kummallakaan puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Miten Gestinyl -tabletteja otetaan

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 peräkkäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään 7 päivän tablettitauko, jonka aikana tulee tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta eikä välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Miten Gestinyl -tablettien käyttö aloitetaan

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä kuluneen kuukauden aikana

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä). Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös kierron päivinä 2–5, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron ensimmäisten 7 tablettipäivän ajan.

Vaihto toisesta yhdistelmäehkäisytablettista

Gestinyl -tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman ehkäisytablettipakkauksen viimeisen vaikuttavan tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman ehkäisytablettivalmisteen tavanomaisen tablettitaun tai lumetablettijakson päättymisen jälkeisenä päivänä.

Vaihto pelkkää progestiinia sisältävistä valmisteista (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisytabletit, injektiot, implantaatit tai progestiinia vapauttava kierukka)

Pelkkää progestiinia sisältävistä tableteista voidaan milloin tahansa siirtyä Gestinyl -tabletteihin, joilla jatketaan heti seuraavana päivänä. Kun implantaatista tai kierukasta siirrytään Gestinyl -tabletteihin, tablettien käyttö aloitetaan implantaatin poistopäivänä. Kun injektioista siirrytään Gestinyl -tabletteihin, tablettien käyttö aloitetaan päivänä, jona seuraava injektio on tarkoitus antaa. Näissä kaikissa tilanteissa naisen tulisi käyttää lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Synnytyksen tai toisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Imettävät äidit - ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö tulee aloittaa 21–28 päivää synnytyksen jälkeen (jos nainen ei imetä) tai toisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee ensimmäisten 7 tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen tablettien käytön aloittamista tai naisen on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Tablettien unohtuminen

Jos unohtuneen tabletin ottaminen myöhästyy alle 12 tuntia, valmisteen ehkäisyteho ei heikenny. Unohtunut tabletti on otettava heti, kun asia muistuu mieleen. Tämän jälkeen tablettien ottamista jatketaan tavanomaiseen tapaan.

Jos unohtuneen tabletin ottaminen myöhästyy yli 12 tuntia, valmisteen ehkäisyteho voi heikentyä. Seuraavat säännöt pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut.

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä kuvatun perusteella voidaan siis antaa seuraavat käytännön ohjeet:

1. viikko

Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti, kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisikin otettava 2 tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampia tabletteja on unohtunut ja mitä lähempänä kuukausittaista tablettitaukoja ne unohtuivat.

2. viikko

Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti, kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisikin otettava 2 tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan

unohtamista edeltävien 7 päivän ajan, ei lisäehkäisyä tarvita. Jos näin ei kuitenkaan ole tai jos nainen on unohtanut useampia tabletteja, hänen on käytettävä seuraavien 7 päivän ajan jotain estemenetelmää, kuten kondomia.

3. viikko

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska tablettitauko on jo lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää tablettien ottamisaikataulua muuttamalla. Lisäehkäisyä ei tarvita, jos nainen noudattaa jompaakumpaa seuraavista vaihtoehdoista ja jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan unohtamista edeltävien 7 päivän ajan. Jos näin ei kuitenkaan ole, on naista kehoitettava noudattamaan ensimmäistä vaihtoehtoa ja käyttämään seuraavien 7 päivän ajan jotain estemenetelmää, kuten kondomia.

1. Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti, kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisikin otettava 2 tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava pakkaus aloitetaan välittömästi edellisen loputtua, eikä pakkausten välissä siis pidetä taukoa. Tyhjennysvuoto tulee todennäköisesti vasta toisen pakkauksen loputtua, mutta tablettien ottamisen aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Nainen voi myös lopettaa tablettien ottamisen käytössä olevasta pakkauksesta. Tällöin pidetään enintään 7 päivän tablettitauko (unohtamispäivät mukaan lukien), jonka jälkeen jatketaan tablettien ottamista uudesta pakkauksesta.

Raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos nainen unohtaa ottaa tabletteja, eikä ensimmäisen normaalin tablettitauon aikana tule tyhjennysvuotoa.

Ohjeet oksentelun/ripulin varalle

Jos nainen oksentaa 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä. Tällöin noudatetaan tablettien unohtumista koskevia ohjeita (ks. yllä). Vain äärimmäisen vaikea ripuli vaikuttaa yhdistelmäehkäisytablettien imeytymiseen, joten lisäehkäisyä ei yleensä tarvita. Jos vaikea ripuli jatkuu yli 2 päivän ajan, noudatetaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita. Jos nainen ei halua muuttaa tavanomaista tablettien ottamisaikatauluaan, hänen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi aloittamalla uusi Gestinyl -pakkaus heti edellisen jälkeen ilman tablettitaukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, mutta kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Gestinyl -tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudelleen tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan kehottaa lyhentämään seuraavaa tablettitaukoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyemmäksi tablettitauko jää, sitä todennäköisemmin tyhjennysvuoto jää tulematta, ja seuraavan pakkauksen käytön aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisytabletteja ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, on tablettien käyttö lopetettava välittömästi.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotrombolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia).

- tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
- suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
- useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia.
- Tiedossa oleva tai epäilty pahanlaatuinen kasvain (esim. sukuelimissä tai rinnossa), johon sukupuoli-hormonit vaikuttavat
- Tämänhetkinen tai aiempi vaikea maksan toimintahäiriö, mikäli maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole normalisoituneet
- Tämänhetkinen tai aiempi hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- Selittämätön verenvuoto emättimestä
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Gestinyl on vasta-aiheinen käytettäessä samanaikaisesti ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

1. Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboembolian (VTE) riski

Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Gestinyl-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Gestinyl-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, mite n hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta**

ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

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

Arviolta noin 9–12 naiselle⁹ 10 000:sta, jotka käyttävät gestodeenia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6¹⁰.

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

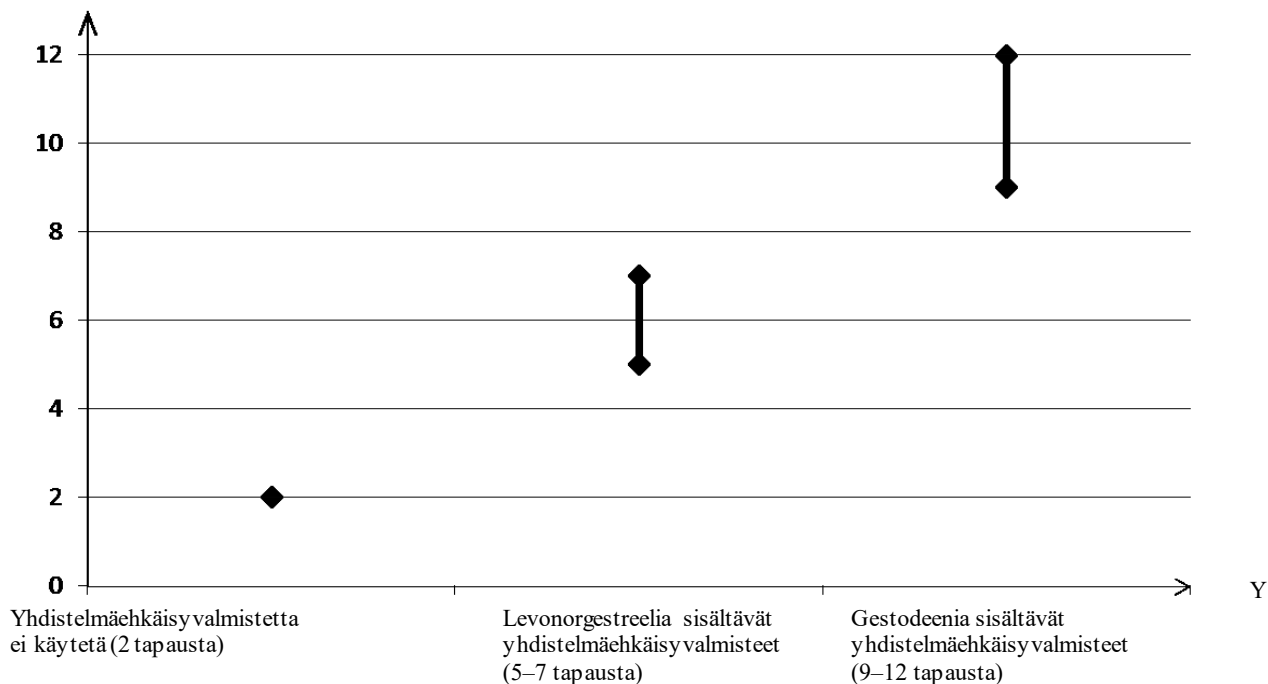
VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

⁹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

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

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



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

Laskimotromboemolian riskitekijät

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

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

Taulukko: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin

	nousteissa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Gestinyl-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

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

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Raskaus ja imetys").

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

Valtimotromboembolian (ATE) riski

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

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

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

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	

Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemiamia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiamia ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

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

2. Kasvaimet:
Kohdunkaulan syöpä

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön on ilmoitettu suurentavan kohdunkaulan syövän riskiä, mutta toistaiseksi ei tiedetä, missä määrin sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV), vaikuttavat tähän löydökseen.

Rintasyöpä

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman normaalia suurempi (RR = 1,24). Riski palaa normaalitasolle 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Rintasyöpää esiintyy alle 40-vuotiailla naisilla vain harvoin, joten yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai niitä hiljattain käyttäneillä naisilla havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin.

Näistä tutkimuksista ei saatu näyttöä syy-seuraussuhteista. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjillä todetut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä todetut rintasyöpätapaukset.

Maksakasvaimet

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on ilmoitettu sekä hyvän- että pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelon sisäisestä verenvuodosta.

3. Muut tilat

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö voi suurentaa haimatulehduksen riskiä, jos naisella tai hänen lähisukulaisillaan on ollut hypertriglyseridemiaa.

Jos naisella esiintyy akuuttia tai kroonista maksan vajaatoimintaa, Gestinyl -tablettien käyttö on keskeytettävä, kunnes maksan toimintakoearvot normalisoituvat. Steroidihormonit saattavat metaboloitua heikosti, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt.

Monilla yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on ilmoitettu lievää verenpaineen nousua, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen nousu on harvinaista. Jos yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana esiintyy sitkeää kliinistä verenpaineen nousua, on tablettien ottaminen keskeytettävä ja korkea verenpaine hoidettava. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön saa tarvittaessa aloittaa uudelleen, kun verenpaine on saatu laskemaan normaaliarvoihin verenpainelääkityksellä.

Seuraavia tiloja tai niiden pahenemista on ilmoitettu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole saatu täyttä varmuutta: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis ja otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee siis seurata huolellisesti.

Gestinyl -tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Endogeenisen masennuksen, epilepsian (ks. kohta 4.5 ”Yhteisvaikutukset”), Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemista on ilmoitettu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

Maksaläiskä voi esiintyä etenkin naisilla, joilla on ollut niitä raskausaikana. Jos naisella on taipumus saada maksaläiskä, hänen tulisi välttää altistumista auringonvalolle ja UV-säteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti Gestinyl -tablettien kanssa, sillä Gestinyl -valmisteen pitoisuus plasmassa saattaa pienentyä ja valmisteen kliininen teho heikentyä (ks. kohta 4.5).

ALAT-arvon kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältäviä lääkevalmisteita (ribaviiriin kanssa tai ilman) C-hepatiittia (HCV) sairastaville potilaille, transaminaasiarvo (ALAT-arvo) suureni tasolle > 5 x viitealueen yläraja merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Tehon heikentyminen

Tablettien unohtaminen, vaikea ripuli tai oksentelu (ks. kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5) voivat heikentää ehkäisytablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä vuotoa (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin 3 kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat, naisen siirtämistä suuremman hormonipitoisuuden yhdistelmäehkäisytabletteihin tulee harkita. Jos vuotohäiriöitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on hyvä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joskus tablettitauon aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos tabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos tabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon poisjääntiä tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

Lääkärintarkastus

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sukupuolihormonien puhdistumaa lisäävät lääkeaineinteraktiot voivat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa. Tämä on vahvistettu hydantoinien, barbituraattien, primidonin, karbamatsepiinin ja rifampisiinin osalta, ja samaa epäillään myös okskarbatsepiinin, topiramaatin, griseofulviinin, felbamaatin ja ritonaviirin kohdalla. Tämän interaktion mekanismi näyttäisi perustuvan näiden lääkevalmisteiden maksaentsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin. Entsyymi-induktio on yleensä huipussaan vasta 2–3 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, mutta se kestää vähintään 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Käytettäessä lyhytaikaisesti mitä tahansa yllämainittuihin lääkeaineryhmiin kuuluvia tai yksittäisiä lääkkeitä tulee läkehoidon aikana ja 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen käyttää ehkäisytablettien lisäksi tilapäisesti jotain estemenetelmää. Rifampisiinihoidon aikana ja vielä 28 päivän ajan sen päättymisen jälkeen tulee ehkäisytablettien lisäksi käyttää jotain estemenetelmää. Jos samanaikainen lääkehoito kestää kauemmin kuin ehkäisytablettipakkaus, on seuraava pakkaus aloitettava heti ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Maksaentsyymejä indusoiden lääkkeiden pitkäaikaiskäytön aikana on syytä käyttää muita ehkäisymenetelmiä.

Gestinyl -tabletteja käyttävien naisten ei tulisi käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita, sillä ne voivat heikentää ehkäisytehoa. Tyhjennysvuotoa ja ei-toivottuja raskauksia on ilmoitettu.

Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) indusoi entsyymejä ja suurentaa lääkevalmisteita metaboloivien entsyymien pitoisuuksia. Entsyymi-induktion vaikutus kestää vähintään 1–2 viikkoa mäkikuisman käytön päättymisen jälkeen.

Yhdistelmäehkäisytablettien vaikutukset muihin lääkkeisiin: ehkäisytabletit saattavat häiritä muiden lääkkeiden metaboliaa. Lääkkeiden pitoisuudet plasmassa ja kudoksissa saattavat siten joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (lamotrigiini).

Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroidieja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiini) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraatti-aineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaaliarvojen rajoissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ribaviiriin kanssa tai ilman) saattaa suurentaa maksa-arvon (ALAT) nousun riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Siksi Gestinyl käyttäjien on siirryttävä käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää (esim. pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloittamista tällä lääkeyhdistelmällä. Gestinyl voidaan aloittaa uudelleen kaksi viikkoa sen jälkeen, kun hoito lääkeyhdistelmällä on päättynyt.

4.6 Raskaus ja imetys

Gestinyl-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Gestinyl-tablettien käytön aikana, valmisteiden käyttö tulee lopettaa heti.

Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

Steroidiehkäisy voi vaikuttaa imetykseen, sillä se voi vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Pieniä määriä näitä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon. Siksi steroidiehkäisyä ei yleensä tulisi suositella imettävälle äidille ennen kuin lapsi on vieroitettu rintaruokinnasta.

Kun Gestinyl-valmisteiden käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gestinyl -tableteilla ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat epäsäännöllinen vuoto, pahoinvointi, painonnousu, rintojen arkuus ja päänsärky. Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja niitä esiintyy etenkin hoidon alussa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)
Hermosto	Päänsärky Hermostuneisuus			Korea

Elinjärjestelmä	Yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)
Silmät	Silmien ärsytys piilolinssien käytön yhteydessä Näköhäiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin			Otoskleroosi	
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi	Oksentelu	Sappikivitauti	Haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Akne		Maksaläiskät	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Hyperlipidemia		
Verisuonisto	Migreeni	Korkea verenpaine	Laskimotrombo- embolia, valtimo- tromboembolia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Painonnousu Nesteen kertyminen elimistöön			
Immuunijärjestelmä			Lupus erythematosus (SLE),	
Sukupuolielimet ja rinnat	Epäsäännöllinen vuoto Amenorrea Hypomenorrea Rintojen arkuus		Muutokset emättimen eritteissä	
Psykkiset häiriöt	Sukupuolisen halun muutokset Masennus Ärtyneisyys			

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on ilmoitettu seuraavia vakavia haittatapahtumia, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

- Tromboemboliset laskimotapahtumat mm. alaraajojen syvissä laskimoissa tai lantion alueen laskimoissa, ja keuhkoembolia.
- Tromboemboliset valtimotapahtumat
- Maksakasvaimet
- Iho ja ihonalainen kudos: maksaläiskät.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hieman normaalia suurempi. Rintasyöpää esiintyy alle 40-vuotiailla naisilla vain harvoin, joten tämä rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpän kokonaisriskiin. Yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoja löytyy kohdista 4.3 ja 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole ilmoitettu aiheuttaneen mitään vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisia yliannostuksen oireita ovat: pahoinvointi, oksentelu ja verenvuoto emättimestä. Vastalääkettä ei ole, ja hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet
ATC-koodi: G03AA10

Ehkäisytablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdun limakalvon muutokset. Yhdistelmäehkäisytabletit estävät raskauden alkamisen, mutta niillä on myös muita positiivisia ja negatiivisia (ks. kohta 4.8 ”Varoitukset”, ”Haittavaikutukset”) ominaisuuksia, joiden perusteella voidaan päättää sopivimmasta ehkäisymenetelmästä. Kuukautiskierto pysyy säännöllisempänä, kuukautiskivut yleensä helpottuvat ja vuoto on niukempaa. Vuodon niukkuus saattaa myös vähentää raudanpuuteanemian esiintyvyyttä.

5.2 Farmakokineetiikka

Gestodeeni

Imeytyminen

Suun kautta otettu gestodeeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Kerta-annoksen ottamisen jälkeen huippupitoisuus seerumissa (4 ng/ml) saavutetaan noin tunnissa. Biologinen hyötyosuus on noin 99 %.

Jakautuminen

Gestodeeni sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 1–2 % gestodeenin kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaan steroidin muodossa, 50–70 % sitoutuu spesifisesti SHBG:hen. Etinyyliestradiolin aiheuttama SHBG-pitoisuuden nousu vaikuttaa gestodeenin sitoutumiseen seerumin proteiineihin siten, että SHBG:hen sitoutuva fraktio suurenee ja albumiiniin sitoutuva fraktio pienenee. Gestodeenin näennäinen jakautumistilavuus on 0,7 l/kg.

Metabolia

Gestodeeni metaboloituu täydellisesti steroidiaineenvaihdunnan tunnettujen reittien kautta. Metabolinen puhdistuma seerumista on 0,8 ml/min/kg. Gestodeenin ja etinyyliestradiolin samanaikainen käyttö ei johda yhteisvaikutuksiin.

Eliminaatio

Gestodeenin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa. Jälkimmäiselle vaiheelle on tyypillistä 12–15 tunnin puoliintumisaika.

Gestodeeni ei eliminoidu muuttumattomassa muodossa. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 6:4.

Metaboliittierityksen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Gestodeenin farmakokinetiikkaan vaikuttaa seerumin SHBG-pitoisuus, joka kolminkertaistuu kun samanaikaisesti käytetään etinyyliestradiolia. Päivittäisessä annostelussa seerumin gestodeenipitoisuus noin nelinkertaistuu verrattuna kerta-annoksella saavutettavaan arvoihin, ja vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkimmäisen puoliskon aikana.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa on noin 80 pg/ml, ja se saavutetaan 1–2 tunnissa. Presysteemisestä konjugaatiosta ja ensikierron metaboliasta johtuen absoluuttinen biologinen hyötösuus on noin 60 %.

Jakautuminen

Imetyksen aikana 0,02 % äidin vuorokausiannoksesta erittyy rintamaitoon.

Etinyyliestradioli sitoutuu ei-spesifisesti pääasiassa albumiiniin (noin 98,5) ja suurentaa seerumin SHBG-pitoisuutta. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Metabolia

Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta tällöin muodostuu erilaisia hydroksyloituneita ja metyloituneita metaboliitteja, ja nämä esiintyvät vapaina metaboliitteina ja glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Metabolinen puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa, ja jälkimmäisessä vaiheessa puoliintumisaika on 24 tuntia. Etinyyliestradioli ei eliminoidu muuttumattomassa muodossa, mutta sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metaboliittierityksen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan 3–4 päivässä, ja etinyyliestradiolin pitoisuudet seerumissa ovat 30–40 % suuremmat kuin kerta-annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyyliestradioli ja gestodeeni eivät ole genotoksisia. Pelkällä etinyyliestradiolilla tai etinyyliestradiolin ja eri progestiinin yhdistelmillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät ole paljastaneet mitään erityistä karsinogeenisuusriskiä, kunhan valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti raskauden ehkäisyyn. On kuitenkin

syytä muistaa, että sukupuolihormonit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

Hedelmällisyyttä, sikiönkehitystä ja lisääntymiskykyä koskevat, pelkällä etinyylestradiolilla tai etinyylestradiolin ja eri progestiinien yhdistelmillä tehdyt reproduktiotoksisuustutkimukset eivät ole paljastaneet ihmisiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kunhan valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Magnesiumstearaatti
Povidoni K-25
Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti

Tabletin päällyste:

Povidoni K-90
Makrogoli 6000
Talkki
Kalsiumkarbonaatti
Sakkarooosi
Montaaniglykolivaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus: PVC/alumiini.
Pakkauskoot: 1 x 21 tablettia; 3 x 21 tablettia, 6 x 21 tablettia
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mikrog/75 mikrog: 21976
30 mikrog/75 mikrog: 21977

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.09.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.06.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gestinyl 20 mikrog/75 mikrog dragerad tablett

Gestinyl 30 mikrog/75 mikrog dragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiva substanser:

Gestinyl 20 mikrog/75 mikrog: Varje tablett innehåller 20 mikrogram etinylestradiol och 75 mikrogram gestoden

Gestinyl 30 mikrog/75 mikrog: Varje tablett innehåller 30 mikrogram etinylestradiol och 75 mikrogram gestoden

Hjälpämnen med känd effekt:

Gestinyl 20 mikrog/75 mikrog innehåller 38 mg laktosmonohydrat och 20 mg sackaros

Gestinyl 30 mikrog/75 mikrog innehåller 38 mg laktosmonohydrat och 20 mg sackaros

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex, sockerdragerad tablett, som är omärkt på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oralt antikonceptionsmedel.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Hur man tar Gestinyl

Tabletterna måste tas dagligen i rätt ordning enligt förpackningen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag. En tablett per dag tas i 21 dagar. Nästa karta påbörjas sedan efter ett tablettuppehåll på 7 dagar, då en bortfallsblödning inträffar. Den startar vanligtvis 2-3 dagar efter den sista tabletten och kan fortsätta även efter att nästa karta har påbörjats.

Påbörja behandlingen med Gestinyl

Om ingen hormonell metod har använts under den senaste månaden

Den första tablett ska tas på den första dagen i den normala menstruationscykeln (dvs på den första blödningsdagen). Det går även att börja dag 2-5, men i så fall rekommenderas användning av en kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarna då tabletter tas.

Byte från en annan typ av kombinerat p-piller

Den första tablett av Gestinyl bör tas dagen efter den sista aktiva tablett av det tidigare kombinerade p-pillret, och aldrig senare än dagen efter det vanliga tablettuppehållet (eller den sista placebotablett) för det tidigare kombinerade p-pillret.

Byte från en gestagenmetod (tablett, injektion, implantat eller hormonspiral)

Patienten kan byta från tablett med enbart gestagen på vilken dag som helst. Inget uppehåll ska göras, utan den första tablett av Gestinyl tas helt enkelt dagen efter en gestagentablett. Vid byte från ett implantat eller hormonspiral ska den första tablett av Gestinyl tas på samma dag som implantatet eller spiralen tas ut. Vid byte från ett injektionspreparat ska den första tablett av Gestinyl tas på den dag då nästa injektion skulle ha getts. I samtliga dessa fall ska kvinnan rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarna.

Efter abort i första trimestern

Kvinnan kan börja ta tabletterna direkt. Om hon gör detta behöver hon inte använda något annat preventivmedel.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnan ska rekommenderas att börja ta tabletterna på dag 21-28 efter förlossning (förutsatt att hon inte ammar) eller efter abort i andra trimestern. Om hon börjar ta tabletterna senare ska hon rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarna. Om kvinnan redan har haft samlag måste man utesluta graviditet innan hon börjar ta tabletterna, eller invänta den första menstruationen.

Glömda tabletter

Om det har gått högst 12 timmar sedan tablett skulle ha tagits är skyddet mot graviditet inte nedsatt. Tablett bör tas omedelbart när kvinnan kommer på att hon glömt den, och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått mer än 12 timmar sedan tablett skulle ha tagits kan graviditetsskyddet vara nedsatt. Följande två grundregler gäller alltid vid glömda tabletter.

3. Inget tablettuppehåll får någonsin överskrida 7 dagar.
4. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av ägglossningen.

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

Vecka 1

Den senast glömda tablett ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon måste ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten varje dag. Samtidigt bör en barriärmetod, dvs. kondom, användas under de närmaste 7 dagarna. Om kvinnan har haft samlag under de senaste 7 dagarna går det inte att utesluta att hon har blivit gravid. Ju fler tabletter som har glömts och ju närmare före tablettuppehållet, desto högre är risken för graviditet.

Vecka 2

Den senast glömda tablett ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon får ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten varje dag. Om alla tabletter har tagits vid rätt tidpunkt under de 7 dagarna närmast före den missade tablett behöver inget extra preventivmedel användas. Om så inte är fallet eller om patienten har glömt mer än 1 tablett bör en barriärmetod (dvs. kondom) användas under de följande 7 dagarna.

Vecka 3

Risken för minskat graviditetsskydd är överhängande eftersom tablettuppehållet är så nära förestående. Skyddet mot graviditet kan dock upprätthållas genom att tablettenschemat justeras. Om patienten följer någon av följande två instruktioner behöver inget ytterligare preventivmedel användas, förutsatt att alla tabletter har tagits vid rätt tidpunkt under de 7 dagarna närmast före den glömda tabletten. Om så inte är fallet bör kvinnan följa den första instruktionen och dessutom använda en barriärmetod (kondom) under de kommande 7 dagarna.

3. Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon måste ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten varje dag. Nästa tablettkarta ska sedan påbörjas så snart den pågående tablettkartan har tagit slut, dvs. inget tablettuppehåll görs mellan kartorna. Patienten får troligtvis inte någon bortfallsblödning förrän hela den andra tablettkartan har tagits, men det kan också hända att stänklödning eller genombrottsblödning uppträder under de dagar då hon tar tabletter.
4. Kvinnan kan också rådas att avbryta tablettintaget från den aktuella tablettkartan. I sådana fall gör hon ett tablettuppehåll på högst 7 dagar (inklusive de dagar hon glömt tabletter) och fortsätter därefter med nästa tablettkarta.

Om kvinnan har glömt tabletter och sedan inte får någon bortfallsblödning under det första normala tablettuppehållet är det möjligt att hon är gravid.

Vid kräkningar eller diarré

Om kräkningar uppstår inom 3-4 timmar efter tablettintag kan absorptionen försämrats. I sådana fall ska instruktionerna för glömda tabletter ovan följas. Så länge diarrén inte är mycket svår påverkas inte absorptionen av kombinerade p-piller, och därför behöver inget ytterligare preventivmedel användas. Om diarrén är svår och kvarstår under minst 2 dagar ska instruktionerna för glömda tabletter följas. Om kvinnan inte vill ändra sitt tablettenschema kan hon ta en eller flera extratabletter från en annan karta.

Flytta eller skjuta upp menstruationen

För att skjuta upp en bortfallsblödning (menstruation) ska kvinnan fortsätta direkt med en ny tablettkarta av Gestinyl, utan tablettuppehåll. Blödningen kan skjutas upp fram till slutet av den andra tablettkartan, men inte längre än så. Bortfallsblödning eller stänklödningsar kan ibland uppträda under uppskjutningstiden. Intaget av Gestinyl ska fortsätta som vanligt efter det vanliga tablettuppehållet på 7 dagar.

Om kvinnan vill byta startdag för blödningen kan hon instrueras att förkorta nästkommande tablettuppehåll med så många dagar som hon önskar. Ju kortare tablettuppehåll, desto större är risken att kvinnan inte får någon menstruation och får en genombrottsblödning eller stänklödningsar under tiden som hon tar nästa tablettkarta (på samma sätt som vid uppskjuten menstruation).

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel, ska behandlingen avbrytas:

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på VTE (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Högt risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)

- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
 - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t.ex. i genitalorganen eller bröstet)
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärderna inte har normaliserats
- Förekomst av eller anamnes på benign eller malign levertumör
- Odiagnostiserad vaginalblödning
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Gestinyl är kontraindicerat för samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan bör lämpligheten i att använda Gestinyl diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången ska kvinnan rådaskontakt med sin läkare, som då beslutar om användningen av Gestinyl behöver avbrytas.

1. Cirkulatoriska rubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. För andra produkter som t.ex. Gestinyl kan risken vara dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska endast tas efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon är medveten om risken för VTE med Gestinyl, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken och att VTE-risken är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken ökar när ett kombinerat hormonellt preventivmedel börjar användas på nytt efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

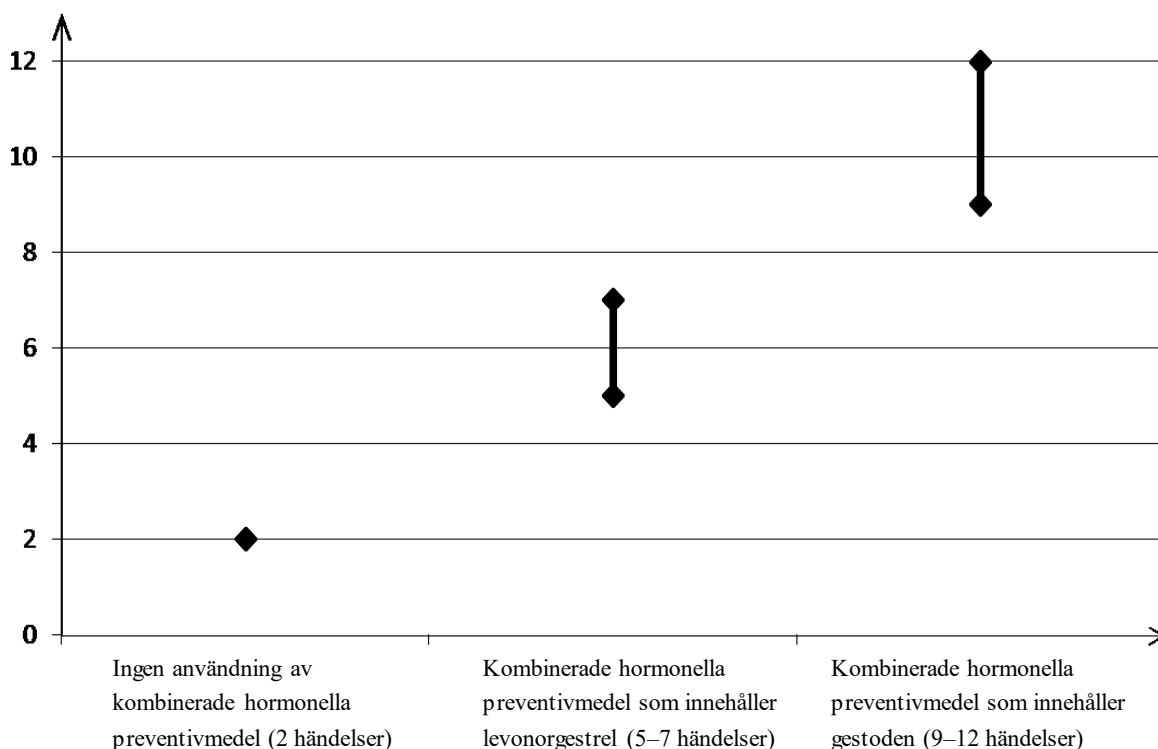
Bland kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en ettårsperiod. Hos den enskilda kvinnan kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Man uppskattar¹¹ att bland 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande desogestrel kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under en ettårsperiod. Detta kan jämföras med cirka 6² kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

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

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

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



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

Risikfaktorer för VTE

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

¹¹ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

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

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

Tabell: Riskfaktorer för VTE

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

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

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående

- ökad värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

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

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

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

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

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

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

Risikfaktorer för ATE

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

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt över 35 år
Rökning	Kvinnor bör rekommenderas att inte röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Förekomst i familjen (arteriell tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t.ex.	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av

före 50 års ålder).	kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

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

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

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

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

2. Tumörer:

Cervixcancer

Vissa epidemiologiska studier har rapporterat en ökad risk för cervixcancer hos långtidsanvändare av kombinerade p-piller, men det är fortfarande oklart i vilken utsträckning dessa fynd beror på sexuella beteenden och andra faktorer, som humant papillomvirus (HPV).

Bröstcancer

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR =1,24) för diagnostiserad bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i relation till den generella risken för bröstcancer.

Dessa studier ger inte tillräcklig evidens för att belägga orsakssamband. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på att diagnosen ställs tidigare hos p-pilleranvändare, en biologisk effekt av p-pillren eller en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiseras hos de som någon gång använt p-piller är ofta mindre kliniskt avancerad jämfört med cancer hos de som aldrig använt p-piller.

Levertumörer

Benigna och maligna levertumörer har rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. Dessa tumörer har i enstaka fall lett till livshotande intraabdominella blödningar. Därför ska levertumör alltid övervägas som differentzialdiagnos vid kraftig abdominell smärta, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

3. Övriga tillstånd

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

Akuta eller kroniska störningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta användningen av Gestinyl tills levertumörerna har normaliserats. Det kan finnas brister i metaboliseringen av steroidhormoner hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar ovanligt. Om långvarig klinisk hypertoni utvecklas under användning av kombinerade p-piller ska användningen avbrytas och hypertoni behandlas. Om det bedöms vara lämpligt kan p-pilleranvändningen återupptas när blodtrycket har normaliserats med blodtrycksmedicinering.

Följande tillstånd har rapporterats kunna uppstå eller förvärras såväl under graviditet som under användning av kombinerade p-piller, men bevisen för eventuella samband är ofullständiga: gulsot och/eller klåda i samband med kolestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, hörselnedsättning på grund av otoskleros.

Kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen. Därför ska diabetiker övervakas noggrant under tiden som de använder p-piller.

Gestinyl innehåller laktos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, glukosgalaktosmalabsorption eller fruktosintolerans.

Försämring av endogen depression, epilepsi (se avsnitt 4.5, "Interaktioner"), Crohns sjukdom och ulcerös kolit har associerats med användning av kombinerade p-piller.

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

Kloasma kan uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolett strålning när de använder kombinerade p-piller.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas samtidigt som Gestinyl eftersom det medför risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av Gestinyl (se avsnitt 4.5).

ALAT-förhöjningar

Under kliniska prövningar med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, var förhöjt transaminas (ALAT) 5 gånger övre normalgräns (ÖNG), signifikant mer förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Minskad effekt

Effekten av orala antikonceptionsmedel kan försämrats i samband med glömda tabletter, svår diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.2) eller samtidig användning av vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Alla kombinerade p-piller kan medföra oregelbundna blödningar (stänk- eller genombrottsblödningar), framför allt under de första månaderna. Eventuella oregelbundna blödningar behöver därmed inte utredas förrän efter en tillväjningsperiod om cirka 3 cykler.

Om de oregelbundna blödningarna fortsätter kan man behöva överväga ett kombinerat p-piller med högre hormoninnehåll. Om de oregelbundna blödningarna uppstår efter tidigare regelbundna cykler bör man överväga icke-hormonella orsaker och vidta lämpliga diagnostiska åtgärder för att utesluta malignitet eller graviditet.

I vissa fall kan bortfallsblödningar utebli under tablettuppehållen. Om kvinnan tagit tablettarna enligt instruktionerna i avsnitt 4.2, är det inte troligt att hon är gravid. Om tablettarna däremot inte har tagits enligt anvisningarna under perioden före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om bortfallsblödningen uteblir två gånger, måste graviditet uteslutas innan patienten fortsätter använda kombinerade p-piller.

Läkarundersökning/konsultation

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

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

Kvinnan ska informeras om att orala antikonceptionsmedel inte skyddar mot hiv-infektion (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner som leder till ökad clearance av könshormoner kan orsaka genombrottsblödningar och försämrat preventivt skydd. Detta förhållande har fastställts för hydantoiner, barbiturater, primidon, karbamazepin och rifampicin, men misstanke finns att det även gäller oxkarbazepin, topiramat, griseofulvin, felbamat och ritonavir. Mekanismen i denna interaktion förefaller härröra från de leverenzyminducerande egenskaperna hos dessa läkemedel. Maximal enzyminducering blir i allmänhet inte synlig förrän 2-3 veckor efter behandlingsstart, men kan kvarstå i minst 4 veckor efter att behandlingen avslutats.

Kvinnor som genomgår korttidsbehandling med något eller några läkemedel i de grupper som nämns ovan ska tillfälligtvis använda en barriärmetod utöver p-pillren under hela den tid då det andra läkemedlet tas, samt i ytterligare 7 dagar efter att behandlingen med det andra läkemedlet har avslutats. Kvinnor som behandlas med rifampicin ska tillfälligtvis använda en barriärmetod utöver p-pillren under hela behandlingen med rifampicin samt i ytterligare 28 dagar efter att behandlingen med rifampicin har avslutats. Om den simultana behandlingen med ett annat läkemedel varar längre än tablettarna i den innevarande tablettkartan räcker, ska kvinnan påbörja nästa tablettkarta direkt, utan tablettuppehåll.

Patienter som får långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel bör rådas att välja andra typer av preventivmedel.

Patienter som behandlas med Gestinyl ska inte samtidigt använda läkemedel/naturläkemedel som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) eftersom detta kan försämra preventivmedlets effekt. Bortfallsblödningar och fall av oönskad graviditet har rapporterats. Genom inducering kan *Hypericum perforatum* (johannesört) öka mängden enzymer som metaboliserar läkemedel. Effekten av denna enzyminducering kan vara i minst 1-2 veckor efter att behandlingen med *Hypericum* har avslutats.

Effekter av kombinerade p-piller på andra läkemedel: orala antikonceptionsmedel kan interferera med metabolismen av andra läkemedel. Det innebär att koncentrationerna i plasma och vävnader kan antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (lamotrigin).

Laboratorietester

Användning av steroidhormoner som ingår i preventivmedel kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion; plasmanivåer av bärarproteiner, t ex kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner; parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normalintervallen.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, kan öka risken för ALAT-förhöjningar (se avsnitt 4.3 och 4.4). Därför måste patienter som behandlas med Gestinyl 20 eller Gestinyl 30 byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel som bara innehåller gestagen eller icke-hormonella metoder) innan de påbörjar behandlingen med denna kombinationsmedicinering. Gestinyl 20/Gestinyl 30 kan återupptas 2 veckor efter att behandlingen med denna läkemedelskombination har avslutats.

4.6 Graviditet och amning

Gestinyl inte indicerat för användning under graviditet. Om en patient som använder Gestinyl blir gravid måste behandlingen avbrytas omedelbart.

Omfattande epidemiologiska studier har inte visat på någon ökad risk för fosterskador för kvinnor som använt kombinerade p-piller innan de blivit gravida. Inte heller har man sett några teratogena effekter när kvinnor av misstag behandlats med kombinerade p-piller under graviditet.

Amningen kan påverkas av hormoner i preventivmedel eftersom de kan minska mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Små mängder av hormoner och/eller metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken. Ammande mödrar bör därför rådas att inte använda hormonella preventivmedel förrän barnet är helt avvant.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden bör beaktas när behandlingen med Gestinyl återupptas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gestynyl har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är oregelbundna blödningar, illamående, viktökning, ömhet i bröstet och huvudvärk. Dessa biverkningar uppstår vanligtvis i början av behandlingen och är övergående.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Nervositet			Korea
Ögon	Ögonirritation vid användning av kontaktlinser Synstörningar			
Öron och balansorgan			Otoskleros	
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar	Kolelitis	Pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Akne		Kloasma	
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi		
Blodkärl	Migrän	Hypertoni	Venös tromboembolism, Arteriell tromboembolism	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Viktökning Vätskeretention			
Immunsystemet			Lupus erythematosus	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbundna blödningar Amenorré Hypomenorré Ömhet i bröstet		Förändringar i vaginal sekretion	
Psykiska störningar	Förändringar i libido Depression Lättretlighet			

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller (se avsnitt 4.3 och 4.4).

- Venös tromboembolism, dvs. djup ventrombos i ben eller bäcken, och lungemboli.
- Arteriella tromboemboliska händelser
- Levertumörer
- Hud och subkutan vävnad: kloasma.

Frekvensen av diagnostiserad bröstcancer är något förhöjd bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken liten i relation till den generella risken för bröstcancer. Det är okänt om det finns något orsakssamband med kombinerade p-piller. Mer information finns i avsnitt 4.3 och 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga allvarliga, skadliga effekter har rapporterats vid överdosering. Symtom som kan uppstå i samband med överdosering är: Illamående, kräkningar och vaginalblödning. Det finns ingen antidot och behandlingen är symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hormonella antikonceptionella medel för systemiskt bruk

ATC-kod: G03 AA10

Den preventiva effekten av p-piller har sin grund i en interaktion mellan flera faktorer, varav de viktigaste är ovulationshämning och förändringar i livmoderslemhinnan. Utöver skyddet mot graviditet har kombinerade p-piller flera andra positiva egenskaper, vilka tillsammans med de negativa egenskaperna (se avsnitt 4.8, Biverkningar) ska beaktas vid val av preventivmetod. Menstruationscykeln blir mer regelbunden, menstruationerna blir ofta mindre smärtsamma och blödningsmängden minskar. Det senare kan resultera i minskad förekomst av järnbristanemi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Gestoden

Absorption

Gestoden absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter en engångsdos uppnås maximal serumkoncentration på 4 ng/ml inom ungefär en timme. Biotillgängligheten är cirka 99 %.

Distribution

Gestoden binds till serumalbumin och till sexualhormonbindande globulin (SHBG). Endast 1-2 % av den totala mängden gestoden i serum återfinns i form av fria sterioder medan 50-70 % binds specifikt till SHBG. Den SHBG-ökning som induceras av etinylestradiol påverkar distributionen av serumproteiner, vilket orsakar en ökning av den SHBG-bundna andelen och en minskning av den albuminbundna andelen. Den skenbara distributionsvolymen för gestoden är 0,7 l/kg.

Metabolism

Gestoden metaboliseras helt via de kända metaboliseringsvägarna för steroider. Metabolt clearance från serum är 0,8 ml/min/kg. Ingen interaktion föreligger när gestoden tas tillsammans med etinylestradiol.

Eliminering

Serumkoncentrationen av gestoden minskar i två faser. Den sista fasen kännetecknas av en halveringstid på 12-15 timmar.

Gestoden utsöndras inte i oförändrad form. Dess metaboliter utsöndras i urin och galla i förhållandet 6:4. Halveringstiden för metabolitutsöndring är cirka 1 dygn.

Steady-state

Farmakokinetiken för gestoden påverkas av serumkoncentrationen av SHBG, som kan öka till tre gånger så höga värden pga. etinylestradiol. Vid daglig dosering ökar gestodenkoncentrationen i serum till uppskattningsvis fyra gånger värdet för engångsdosering, och steady-state uppnås under den andra hälften av behandlingscykeln.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Maximal serumkoncentration på cirka 80 pg/ml uppnås inom 1-2 timmar. Den fullständiga biotillgängligheten är ett resultat av presystemisk konjugering och första passage-metabolism, och uppgår till cirka 60%.

Distribution

Under amning går 0,02 % av moderns dagliga dos över i bröstmjölken.

Etinylestradiol binds främst icke-specifikt till albumin (cirka 98,5) och orsakar en ökad serumkoncentration av SHBG. Den skenbara distributionsvolymen har fastställts till cirka 5 l/kg.

Metabolism

För etinylestradiol sker presystemisk konjugering i såväl slemhinnan i tunntarmen som i levern. Etinylestradiol metaboliseras främst genom aromatisk hydroxylering, men många olika hydroxylerade och

metyleerade metaboliter bildas, och dessa återfinns som fria metaboliter och som glukuronid- och sulfatkonjugat. Metabol clearance är cirka 5 ml/min/kg.

Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol minskar i två faser, och i den sista fasen är halveringstiden 24 timmar. Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form, men dess metaboliter utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för metabolitutsöndring är cirka 1 dygn.

Steady-state

Steady-state uppnås efter 3-4 dagar och serumkoncentrationen av etinylestradiol är 30-40 % högre än vid engångsdosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Etinylestradiol och gestoden är inte genotoxiska. Karcinogenicitetsstudier på etinylestradiol som ensam substans eller i kombination med olika gestagener har inte visat på någon särskild karcinogenitet för kvinnor som använt läkemedlet enligt indikationen som preventivmedel. Dock bör det noteras att könshormoner kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Studier av reproduktionstoxicitet där man undersökt fertilitet, fosterutveckling eller reproduktionsförmåga med etinylestradiol som ensam substans eller i kombination med gestagener har inte visat några biverkningar för människor när läkemedlet används enligt rekommendationen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Magnesiumstearat
Povidon K25
Majsstärkelse
Laktosmonohydrat

Dragering:

Povidon K90
Makrogol 6000
Talk
Kalciumkarbonat
Sackaros
Montanglykolvax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.2 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning: PVC/aluminium.

Förpackningsstorlekar: 1 x 21 tabletter; 3 x 21 tabletter, 6 x 21 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.3 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mikrog/75 mikrog: 21976

30 mikrog/75 mikrog: 21977

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.09.2007

Datum för förnyat godkännande: 19.06.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.01.2022