

## 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 tablettitaunun 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 tablettitaunon 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 unohtamista 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 rinnoissa), 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 pienin 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, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta**

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

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

Arviolta noin 9–12 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät gestodeenia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6<sup>10</sup>.

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.

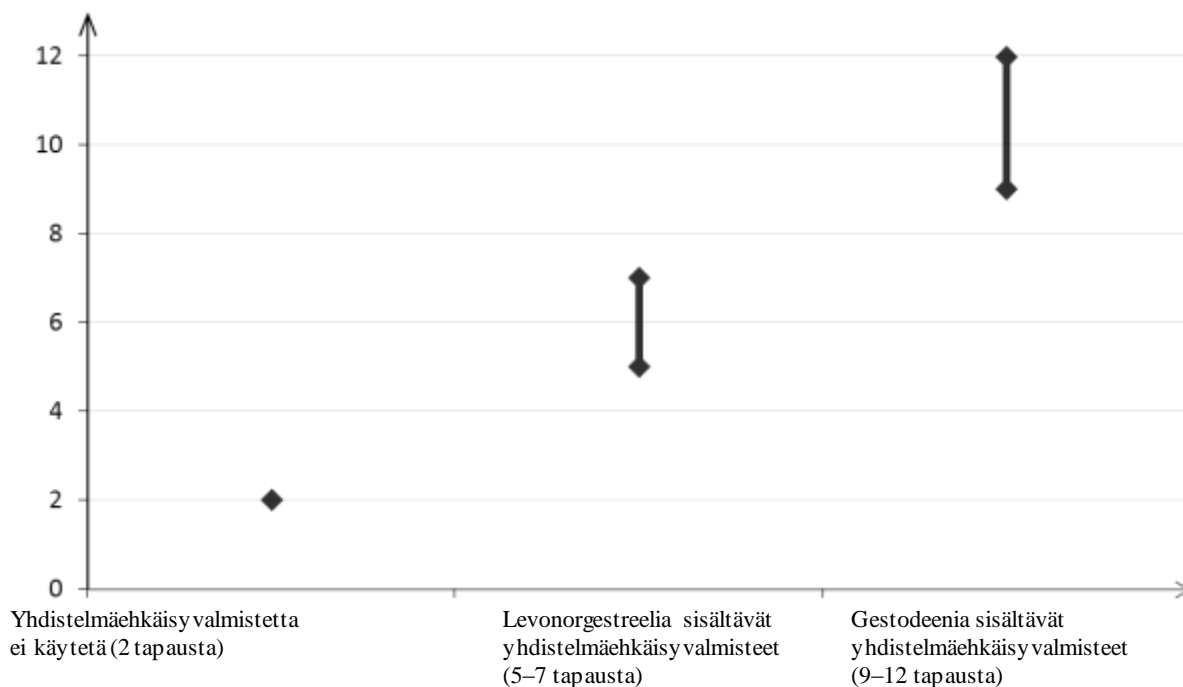
---

<sup>9</sup> Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

<sup>10</sup> 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



Y

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

### Laskimotromboembolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboembolisten 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: Laskimotromboembolian (VTE) riskitekijät**

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

	<p>noustessa.</p> <p>Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.</p>
<p>Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma</p> <p>Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien &gt; 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä</p>	<p>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.</p> <p>Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Gestinyl-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.</p>
<p>Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)</p>	<p>Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.</p>
<p>Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet</p>	<p>Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia</p>
<p>Ikääntyminen</p>	<p>Erityisesti yli 35 vuoden ikä</p>

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

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

### **Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)**

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea 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.

### **Valtimotromboem bolian (ATE) riski**

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

### **Valtimotromboem bolian (ATE) riskitekijät**

Valtimotromboem bolisten 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 valtimotromboem boliariskin (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: Valtimotromboem bolian (ATE) riskitekijät**

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



Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 häiritsevät tapahtumat liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

### **Valtimotromboemboolian (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 ymmärtämishäiriöt
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtäminen, 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, hemolyyttis-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/ritonaviri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältäviä lääkevalmisteita (ribaviriinin kanssa tai ilman) C-hepatiittia (HCV) sairastaville potilaille, transaminaasiarvo (ALAT-arvo) suureni tasolle  $> 5 \times$  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 kestävä 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 indusoivien lääkkeiden pitkäaikaiskäytön aikana on syytä käyttää muita ehkäisy menetelmiä.

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/lipoproteiinifraktiot) 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 (ribaviriinin 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.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset (<math>\geq 1/100</math> ja <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinaiset (<math>\geq 1/1\ 000</math> ja <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinaiset (<math>\geq 1/10\ 000</math> ja <math>&lt; 1\ 000</math>)</b>	<b>Hyvin harvinaiset (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>
Hermosto	Päänsärky Hermostuneisuus			Korea

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset (≥ 1/100 ja &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinaiset (≥ 1/10 000 ja &lt; 1 000)</b>	<b>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</b>
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 häiritsevyyksiä, 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 rintasyövän 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](http://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 hyötyosuus 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 progestiinin 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**

Täytetään maakohtaisesti

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.12.2018