

# VALMISTEYHTEENVETO

## 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, ehkäisyrenkaasta tai ehkäisylaastarista*

Gestinyl -tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman ehkäisytablettipakkauksen viimeisen vaikuttavan tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman ehkäisytablettivalmisteen tavanomaisen tablettitaunun tai lumetablettijakson päättymisen jälkeisenä päivänä. Käytettäessä ehkäisyrengasta tai ehkäisylaastaria Gestinyl-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten päivää ennen suunniteltua renkaan tai laastarin poistoa, tai viimeistään silloin, kun seuraava rengas tai laastari olisi otettu käyttöön.

#### *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 jo 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 tablettitaukoa 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 kehotettava 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 ottamisaikataulua, 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).

### Erityispotilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Gestinyl on tarkoitettu käytettäväksi vasta kuukautisten alkamisen jälkeen.

#### *Iäkkäät*

Gestinyl on vasta-aiheinen vaihdevuosisien jälkeen.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Gestinyl on vasta-aiheinen naisilla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Gestinyl-valmistetta ei ole tutkittu erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla.

### 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.**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - laskimotromboembolia – 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 hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti
  - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
  - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suurentunut 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

Ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö Gestinyl-valmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Gestinyl-valmisteiden 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-valmisteiden käyttöä keskeyttää.

##### Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö lisää laskimotromboemboolian (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 valmisteiden käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Gestinyl-valmisteiden 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 yhdistelmäehkäisyvalmisteiden 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<sup>9</sup> 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.

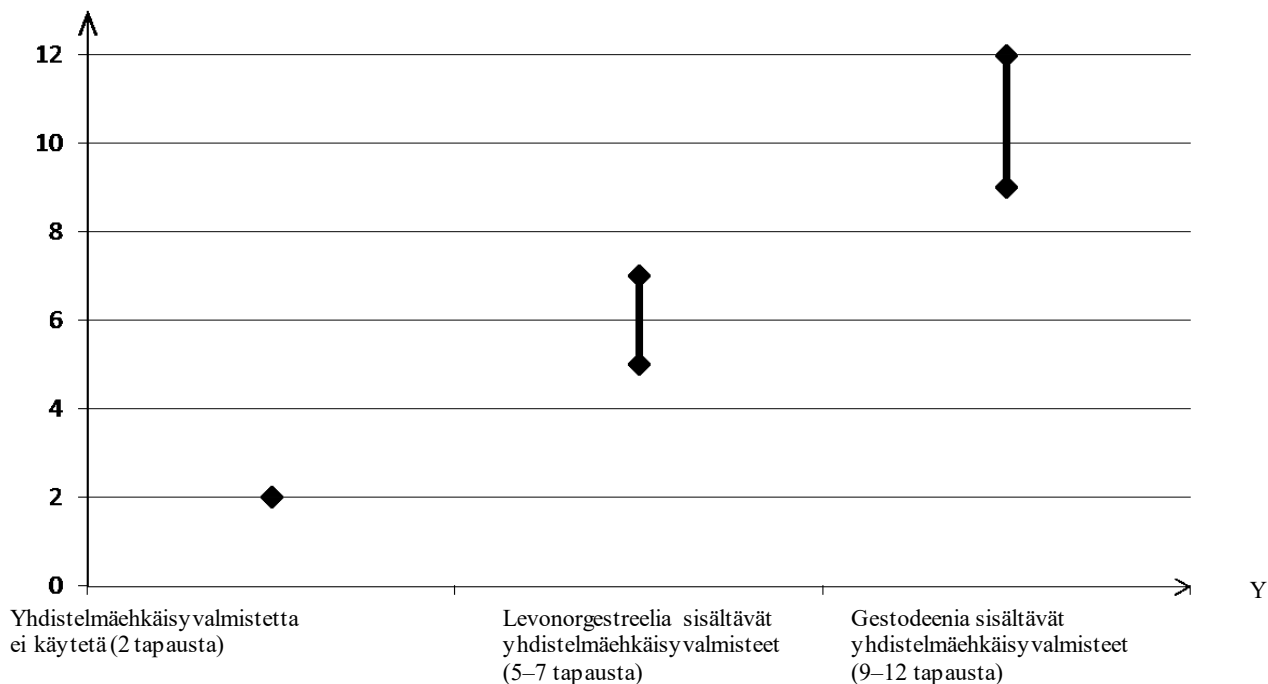
VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

<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



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).

Gestinyl-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 <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin

	<p>noustessa.</p> <p>Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.</p>
<p>Pitkittynyt 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 tabletin 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, hemolyytis-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.

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**

<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 kehotettava 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 haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemiamia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiamia ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

### **Valtimotromboemolian (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.

### **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.

#### **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 (ks. kohta 4.3). 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.

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.

Maksaläiskiä voi esiintyä etenkin naisilla, joilla on ollut niitä raskausaikana. Jos naisella on taipumus saada maksaläiskiä, 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).

### Immuunijärjestelmän häiriöt

#### *Angioedeema*

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

### **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.

### **Apuaineet**

Gestinyl -tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, fruktoosi-intoleranssi tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkkeiden vaikutukset Gestinyl-valmisteeseen

Ehkäisytablettien ja muiden lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa. Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktion vaikutus voi säilyä noin neljän viikon ajan.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavassa kuvattuja yhteisvaikutuksia.

- Lääkkeet, jotka saattavat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa

Etinyliestradiolipitoisuuden pieneneminen saattaa lisätä läpäisyvuotoja ja kuukautisten epäsäännöllisyyttä sekä heikentää ehkäisytablettien tehoa.

### Metabolian induktion välityksellä (sytokromi P450 3A4 -isoentsyymi)

- epilepsialääkkeet: hydantoinit (fenytoiini), barbituraatit (fenobarbitaali), primidoni, karbamatsapiini, okskarbatsapiini, topiramaatti, felbamaatti
- tuberkuloosilääkkeet: rifampisiini, rifabutiini
- muut: griseofulviini, modafiniili, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*). Mäkikuisman aiheuttama induktiovaikutus saattaa jatkua vähintään 2 viikkoa mäkikuisman käytön päättymisen jälkeen.

- Lääkkeet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan

Samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien kanssa käytettyinä monet HI-viruksen ja C-hepatiittiviruksen proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. nevirapiini) voivat suurentaa tai pienentää estrogeenien tai progestiinin pitoisuuksia plasmassa. Nämä muutokset voivat joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittäviä.

Tällaisten lääkkeiden käytön aikana on käytettävä Gestinyl-valmisteen lisäksi tilapäisesti jotakin estemenetelmää. Jos tällaisia lääkkeitä käytetään pitkäaikaisesti, on valittava jokin muu ehkäisykeino. Estemenetelmää on käytettävä niin kauan kuin samanaikainen lääkitys on käytössä ja vielä 28 päivän ajan lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Jos estemenetelmän käytön ajanjakso kestää pidempään kuin Gestinyl-läpipainopakkauksessa riittää tabletteja, seuraava Gestinyl-läpipainopakkaus aloitetaan ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden pitkäaikaiskäytön aikana on syytä käyttää muita ehkäisymenetelmiä.

- Lääkkeet, jotka voivat lisätä yhdistelmäehkäisytablettien pitoisuutta seerumissa

Entsyymi-inhibiittorit (yhdistelmäehkäisytablettien puhdistuman pieneneminen)

Voimakkaat tai keskivahvat CYP3A4:n estäjät, kuten atsolisieniläkkeet (esim. itrakonatsoli, vorikonatsoli, flukonatsoli), verapamiili, makrolidit (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemi ja greippimehu voivat suurentaa estrogeenin tai progestiinin tai molempien pitoisuuksia plasmassa.

Etorikoksibin 60–120 mg:n vuorokausiannosten on havaittu suurentavan etinyyliestradiolin pitoisuuksia plasmassa 1,4–1,6-kertaisiksi, kun etorikoksibia otetaan samanaikaisesti 0,035 mg etinyyliestradiolia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa.

#### Gestinyl-valmisteen vaikutukset muihin lääkkeisiin

Etinyyliestradioli voi vaikuttaa muiden lääkeaineiden metaboliaan estämällä maksan mikrosomaalisia entsyymejä tai indusoimalla lääkeaineiden konjugoitumista maksassa, erityisesti glukuronidaatiota. Pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi

#### A. suurentua

- siklosporiini: samanaikainen anto yhdistelmäehkäisytablettien kanssa suurentaa maksatoksisuuden riskiä
- teofylliini
- kortikosteroidit: prednisoloni. Yhdistelmäehkäisytabletit suurentavat kortikosteroidien kuljettajaproteiinien pitoisuuksia, lisäävät niihin sitoutuvien kortikosteroidien osuutta, hidastavat kortikosteroidien eliminaatiota ja pidentävät niiden puoliintumisaikaa, mikä voi lisätä niiden toksisia vaikutuksia.

#### B. pienentyä

- kipulääkkeet: etinyyliestradioli voi vähentää parasetamolin analgeettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kesto
- lamotrigiini.

*In vitro* etinyyliestradioli on CYP2C19-, CYP1A1- ja CYP1A2-entsyymien palautuva estäjä sekä CYP3A4/5-, CYP2C8- ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva estäjä. Kliinisissä tutkimuksissa etinyyliestradiolia sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö ei suurentanut tai suurensi vain vähän CYP3A4:n substraattien (esim. midatsolaami) pitoisuuksia plasmassa. CYP1A2:n substraattien pitoisuudet plasmassa sen sijaan voivat suurentua hieman (esim. teofylliini) tai kohtalaisesti (esim. melatoniini tai titsanidiini).

#### Laboratoriokokeet

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

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

Tästä syystä Gestinyl-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Gestinyl-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen päättymisestä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Gestinyl-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Gestinyl-tablettien käytön aikana, valmisteen 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-valmisteen 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 haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat epäsäännöllinen vuoto, pahoinvointi, vatsakipu, painonnousu, päänsärky, masennus, mielialan vaihtelut, rintakipu ja rintojen arkuus. Näitä vaikutuksia esiintyy  $\geq 1\%$ :lla käyttäjistä.

Vakaviin haittavaikutuksiin sisältyvät valtimo- ja laskimotromboembolia.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )	Yleiset ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ja $< 1/100$ )	Harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1\,000$ )	Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		Vaginiitti, mukaan lukien kandidiaasi				
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					maksan adenooma, maksasolukarsinoma	
Immuunijärjestelmä				lupus erythematosus, anafylaktiset/		perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman

				anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien hyvin harvinaiset urtikariatapaukset, angioedeema ja vaikeat reaktiot, joihin liittyy hengitys- ja verenkierto-oireita		oireiden paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		nesteretentio	hyperlipidemia	glukoosi-intoleranssi	glukoosinsiedon muutokset tai vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin, porfyriin oireiden paheneminen	
Psyykkiset häiriöt		mielialan vaihtelut, mukaan lukien masennus, libidon muutokset				
Hermosto	päänsärky, hermostuneisuus	migreeni, huimaus			korea	
Silmät		näköhäiriöt		huono piilolinssien sieto	optinen neuritti*, verkkokalvon verisuonitukos	
Kuulo- ja tasapainohäiriöt				otoskleroosi		
Verisuonisto			hypertensio	laskimotromboembolia, valtimotromboembolia		
Ruoansulatuselimestö		pahoinvointi, vatsakipu	oksentelu		haimatulehdus	
Maksa ja sappi				sappikivitauti, kolestaattinen ikterus		
Iho ja ihonalainen kudos		akne	ihottuma, hirsutismi, alopesia	maksaläiskät, erythema nodosum	erythema multiforme	
Munuaiset ja virtsatiet					hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä	
Sukupuolielim	tiputteluvuoto	epäsäännöll		emätineritteen		

et ja rinnat	to, läpäisyvuoto	inen vuoto, amenorrea, hypomenorrea, rintojen arkuus		muutokset		
Tutkimukset		painonnousu	seerumin lipiditasojen muutokset, mukaan lukien hypertriglyseridemia	pienentyneet seerumin folaattipitoisuudet **		

(\* ) Optinen neuriitti voi johtaa täydelliseen tai osittaiseen näön menetykseen.

(\*\* ) Ehkäisytablettien käyttö saattaa pienentää seerumin folaattipitoisuutta. Tällä saattaa olla kliinistä merkitystä naisille, jotka tulevat raskaaksi pian lääkeshoidon lopettamisen jälkeen.

#### 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.

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on hyvin pieni tai joiden oireiden alku on viivästynyt ja joiden voidaan katsoa liittyvän yhdistelmäehkäisytablettien ryhmään, on lueteltu seuraavassa (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4):

#### *Kasvaimet*

- 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. Syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta.
- maksakasvaimet (hyvän- ja pahanlaatuiset).

#### *Muut poikkeavuudet*

- naiset, joilla on hypertriglyseridemia (yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyy suurentunut haimatulehduksen riski)
- hypertensio
- seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole saatu täyttä varmuutta: kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina, sappikivien muodostuminen, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, raskauspempfigoidi, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema
- eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita, jos naisella on perinnöllinen angioedeema
- maksan toimintahäiriöt
- glukoosinsiedon muutokset tai vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin
- Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus
- maksäläiskät.



### *Yhteisvaikutukset*

Ehkäisytablettien ja muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) väliset yhteisvaikutukset saattavat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisytehon pettämisen (ks. kohta 4.5).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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

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

Kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään oikein, niiden ehkäisytehon pettämisen todennäköisyys on noin 0,3 % vuodessa. Ehkäisytehon pettäminen saattaa olla todennäköisempää silloin, kun tabletteja jää ottamatta tai niitä ei oteta oikein.

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 ehkäisy menetelmästä. 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 saavutettaviin 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 progestiinien yhdistelmällä 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 etinyyliestradiolilla tai etinyyliestradiolin ja eri progestiinien yhdistelmällä 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  
Sakkarosi  
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**

19.06.2023

# 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, vaginalring eller transdermalt plåster*

Den första tablett av Gestinyl bör tas dagen efter den sista aktiva tablett av det tidigare kombinerade p-pillet, och aldrig senare än dagen efter det vanliga tablettuppehållet (eller den sista placebotablett) för det tidigare kombinerade p-pillet. Vid användning av en vaginalring eller ett transdermalt plåster ska kvinnan helst börja ta Gestinyl en dag innan planerat avlägsnande av ringen eller plåstret, eller senast när nästa applicering skulle ha varit.

#### *Byte från en gestagenmetod (tabletter, injektion, implantat eller hormonspiral)*

Patienten kan byta från tabletter 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 tabletten 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 tablettscemat 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.

1. 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.
2. 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 tablettschema 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 stänklödningar 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 stänklödningar under tiden som hon tar nästa tablettkarta (på samma sätt som vid uppskjuten menstruation).

### Särskilda populationer

#### *Pediatrisk population*

Gestinyl är endast indicerat efter menarke.

#### *Geriatrisk population*

Gestinyl är kontraindicerat efter menopaus.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Gestinyl är kontraindicerat hos kvinnor med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Gestinyl har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga tillgängliga data.

### 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:**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- 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)
  - Hög 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.
  - Upphöjdrisk 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

Gestinyl är kontraindicerad vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

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



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

### **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 uppskattar<sup>11</sup> 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 6<sup>2</sup> 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.

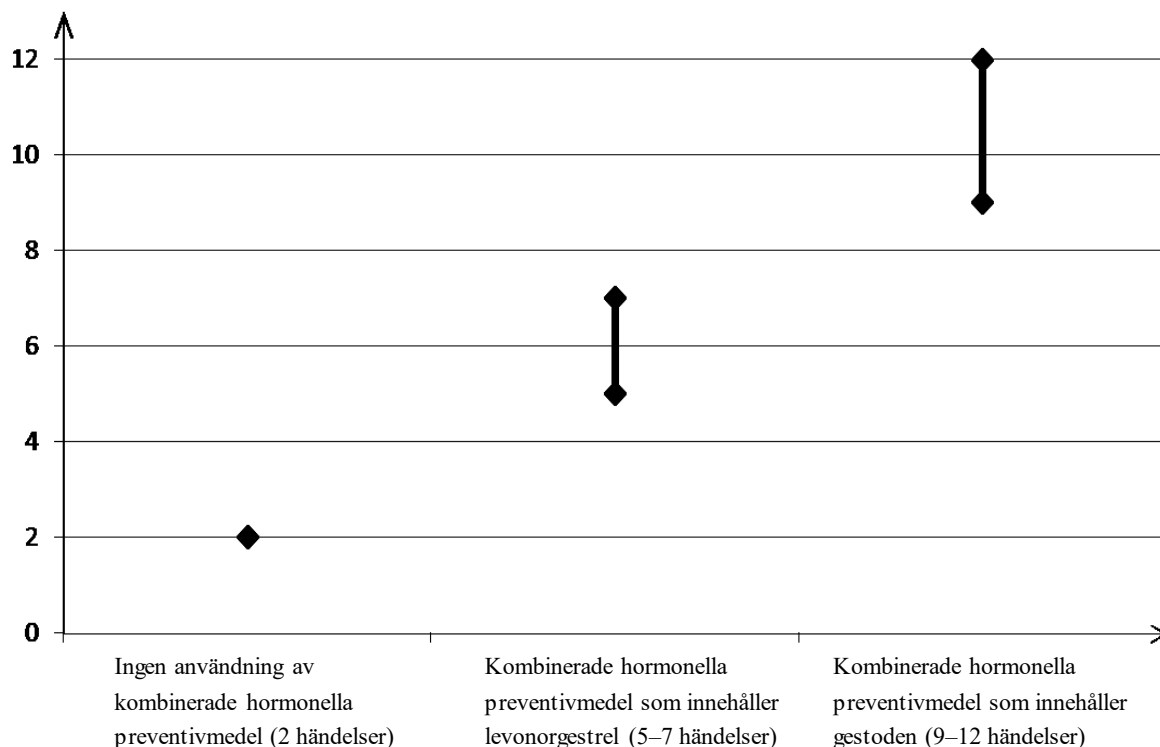
VTE kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

---

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

<sup>2</sup> 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

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).

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**

Risikfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	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.	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-pillret (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.

Obs! tillfällig immobilisering, inklusive flygresor >4 timmar, kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	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 ytlig 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 lunge mboli)**

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**

<b>Risikfaktor</b>	<b>Kommentar</b>
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 <sup>2</sup> )	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. 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.
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 rådask 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
- medvetlöshet 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 kvävningkänsla
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

### **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.

### **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 levervärderna har normaliserats (se avsnitt 4.3). 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.

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).

## Immunsystemet

### *Angioödem*

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem

### **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 tablettorna enligt instruktionerna i avsnitt 4.2, är det inte troligt att hon är gravid. Om tablettorna 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 trombos, 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.

### Hjälpämnen

Gestinyl innehåller laktos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, fruktosintolerans eller sukras-isomaltas-brist.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Effekten av andra läkemedel på Gestinyl

Interaktioner mellan orala antikonceptionsmedel och andra läkemedel kan leda till ökad clearance av könshormoner.

Enzyminduktion kan observeras efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras oftast inom några veckor. Efter att läkemedelsbehandlingen avslutats kan enzyminduktion kvarstå i cirka 4 veckor.

Följande interaktioner har beskrivits i litteraturen.

#### • Läkemedel som kan minska effekten av kombinerade p-piller

Minskade etinylestradiolnivåer kan orsaka ökad förekomst av genombrottsblödning och oregelbunden menstruation samt minska effekten av orala antikonceptionsmedel.

#### Genom induktion av metabolism (cytokrom P450 isoenzym 3A4)

- Antikonvulsiva medel: hydantoiner (fenytoin), barbiturater (fenobarbital), primidon, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramat, felbamat.
- Antituberkulosmedel: rifampicin, rifabutin.
- Andra: griseofulvin, modafinil, *Hypericum perforatum* (johannesört). I det sista fallet kan den inducerande effekten kvarstå i minst 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.

#### • Läkemedel med varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller

- Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många HIV-proteashämmare och HCV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir) och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (t.ex.

nevirapin) öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogener eller gestagener. Dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Den som genomgår behandling med något eller några av dessa läkemedel ska tillfälligtvis använda en barriärmetod utöver Gestinyl, eller välja en annan preventivmetod om dessa läkemedel ska användas under längre tidsperioder. Barriärmetoden ska användas under hela den samtidiga behandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter att behandlingen har avslutats.

Om perioden då barriärmetoden används varar längre än tablettarna i den innevarande Gestinyl-tablettkartan räcker, ska nästa Gestinyl-tablettkarta påbörjas direkt utan normalt tablettuppehåll.

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

- Läkemedel som kan öka serumkoncentrationerna av kombinerade p-piller

Enzymhämmare (minskad clearance av kombinerade p-piller)

Potentia och måttliga CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (t.ex. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin, erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationerna av östrogen, gestagen eller båda.

Etoricoxibdoser på 60–120 mg/dag har visats öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4–1,6-faldigt vid samtidigt intag av ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller 0,035 mg etinylestradiol.

#### Effekter av Gestinyl på andra läkemedel

Etinylestradiol kan påverka metabolismen av andra läkemedel genom inhibering av mikrosomala leverenzymmer eller inducering av läkemedlens hepatiska konjugering, framför allt glukuronidering. Koncentrationen i plasma eller vävnader kan därmed

#### A. Öka

- ciklosporin: samtidig administrering med kombinerade p-piller ökar risken för hepatotoxicitet
- teofyllin
- kortikosteroider: prednisolon. Kombinerade p-piller ökar nivåerna av kortikosteroidbindande bärarproteiner, vilket ökar andelen kortikosteroider som är bundna till dem, fördröjer elimineringen och förlänger halveringstiden, med risk för att deras toxiska effekter ökar.

#### B. Minska

- analgetika: etinylestradiol kan minska intensiteten och durationen av den analgetiska effekten av paracetamol
- lamotrigin.

*In vitro* är etinylestradiol en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2, samt en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2. I kliniska studier resulterade administrering av ett hormonellt preventivmedel med etinylestradiol i ingen eller en liten ökning av plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substrat (t.ex. midazolam), medan plasmakoncentrationerna av CYP1A2-substrat kan vara svagt (t.ex. teofyllin) eller måttligt (t.ex. melatonin och tizanidin) ökade.

#### *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

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Därför måste patienter som behandlas med Gestinyl 20 eller Gestinyl 30 byta till ett alternativt preventivmedel (t.ex. endast gestagen-innehållande preventivmedel eller icke hormonella metoder) innan dessa behandlingar påbörjas. Behandling med Gestinyl 20/Gestinyl 30 kan påbörjas igen 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

#### **4.6 Fertilitet, 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**

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

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste rapporterade biverkningarna är oregelbundna blödningar, illamående, buksmärta, viktökning, huvudvärk, depression, humörförändringar, smärta i bröstet, ömhet i bröstet. Dessa biverkningar övergåendeförekommer hos  $\geq 1$  % av användarna.

Allvarliga biverkningar inkluderar arteriell och venös tromboembolism.

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och angrepp		vaginit, inklusive candidiasis				
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					leveradenom, hepatocellulärt karcinom	
Immunsystemet				Lupus erythematosus, anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner, inklusive mycket sällsynta fall av urtikaria, angioödem och svåra reaktioner med respiratoriska och cirkulatoriska symtom		förräddade symtom av ärftligt och förvärvat angioödem
Metabolism och nutrition		vätskeretention	hyperlipidemi,	glukosintolerans	förändringar i glukostolerans eller effekt på perifer insulin-resistens, exacerbation av porfyri	
Psykiska störningar		humörsvängningar, inklusive depression; förändringar i libido				
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, nervositet	migrän, vertigo			korea	
Ögon		synstörningar		kontaktlins-intolerans	optisk neurit*, retinal vaskulär trombos	

Öron och balansorgan				otoskleros		
Blodkärl			hypertoni	venös tromboembolism (VTE), arteriell tromboembolism (ATE)		
Magtarmkanalen		illamående, buksmärta	kräkningar		pankreatit	
Lever och gallvägar				kolelitis, kolestatisk gulsot		
Hud och subkutan vävnad		akne	hudutslag, hirsutism, alopeci	kloasma, erythema nodosum	erythema multiforme	
Njurar och urinvägar					hemolytiskt uremiskt syndrom	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	stänklödnig, genombrottsblödning	oregelbundna blödningar, bamenorré, hypomenorré, ömhet i bröstet		förändringar i vaginal sekretion		
Undersökningar		viktökning	förändringar i serumlipidnivåer, inklusive hypertriglyceridemi	nedsatt folatkoncentration i serum**		

(\*) Optisk neurit kan leda till fullständig eller partiell synförlust.

(\*\*) Användning av p-piller kan minska folatkoncentrationen i serum. Detta kan ha klinisk betydelse för kvinnor som blir gravida kort efter att behandlingen med läkemedlet har avslutats.

#### 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.

Biverkningar med mycket låg frekvens eller fördröjd symtomdebut, som anses vara relaterade till gruppen av kombinerade p-piller, listas nedan (se även avsnitt 4.3 och 4.4):

#### *Tumörer*

- 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.

- Levertumörer (benigna och maligna)

#### *Övriga avvikelser*

- Kvinnor med hypertriglyceridemi (förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller)
- Hypertoni
- Följande tillstånd kan uppstå eller förvärras 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
- Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtom på angioödem
- Störningar i leverfunktionen
- Förändringar i glukostolerans eller effekt på perifer insulinresistens
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit
- Kloasma

#### *Interaktioner*

Interaktioner mellan orala antikonceptionsmedel och andra läkemedel (enzyminducerare) kan leda till genomslagsblödning och/eller misslyckad antikonceptiv effekt (se avsnitt 4.5).

#### 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](http://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

Kombinerade p-piller har, när de tas på rätt sätt, en felfrekvens på ungefär 0,3 % per år. Felfrekvensen kan öka om tabletter missas eller tas felaktigt.

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 steroider 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 metylerade metaboliter bildas, och dessa återfinns som fria metaboliter och som glukuronid- och sulfatkonjugat. Metabolt 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 relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 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.

## **6.6 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 den senaste förnyelsen: 19.06.2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.06.2023