

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gracial, tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

- jokainen sininen tabletti sisältää 25 mikrog desogestreelia ja 40 mikrog etinyliestradiolia.
- jokainen valkoinen tabletti sisältää 125 mikrog desogestreelia ja 30 mikrog etinyliestradiolia.

Apuaine: laktoosi < 100 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tabletit ovat pyöreitä, litteitä, viistoreunaisia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm. Toisella puolella on merkintä TR ja sen alapuolella 9 (siniset tabletit) tai 8 (valkoiset tabletit), toinen puoli sileä..

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

4.2.1 Miten Gracial-tabletteja otetaan

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera. Tabletteja otetaan yksi päivässä 22 perättäisen päivän ajan, ensin sinisiä tabletteja 7 päivän ajan ja sitten valkoisia tabletteja 15 päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään tablettien ottamisessa 6 päivän tauko, jonka aikana tavallisesti tulee tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta ja saattaa kestää seuraavan pakkauksen aloittamiseen saakka.

4.2.2 Gracial-tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä [kuluneen kuukauden aikana]

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ensimmäisenä vuotopäivänä).

Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös 2.–5. vuotopäivänä, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Vaihto Gracialiin yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytablettista, emätinrenkaasta tai ehkäisylaastarista)

Gracial-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Jos on käytetty emätinrengasta tai ehkäisylaastaria Gracial-tablettien käyttö tulee aloittaa mieluiten poistamispäivänä, mutta viimeistään silloin kun seuraava emätinrengas tai ehkäisylaastari olisi otettu käyttöön.

Mikäli nainen on käyttänyt aiempaa ehkäisymenetelmäänsä johdonmukaisesti ja oikein, ja on kohtuullisen varmaa, ettei hän ole raskaana, voi hän siirtyä käyttämään Gracial-tabletteja myös syklin minä tahansa muuna päivänä.

Aiemman ehkäisymenetelmän hormoniton ajanjakso ei saa koskaan ylittää sen suositeltua pituutta.

Kaikkia ehkäisymenetelmiä (ehkäisylaastari, emätinrengas) ei ehkä ole markkinoilla kaikissa EU maissa.

Vaihto Gracialiin pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä [IUS]

Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään Gracial-tabletteja koska tahansa, (implantaatista tai IUS:stä sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta käyttäjää tulee kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Imetyks, ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

4.2.3 Tabletin unohtaminen

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 6 päivän ajaksi
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

Viikko 1

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä säännöllistä tablettitaukoa unohtuneet tabletit ovat.

Viikko 2

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan tai käyttäjä on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

Viikko 3

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla annostusta. Alla olevien ohjeiden mukaan toimimalla lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, käyttäjää on neuvottava toimimaan alla olevan ensimmäisen ohjeen mukaan ja käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan pakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee pitää 6 päivän tablettitauko, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohtettu ottaa, ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos nainen on unohtanut ottaa tabletteja eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin tablettitauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

4.2.4 Ohjeet ruansulatuselimistön häiriöiden varalle

Jos esiintyy vakavia ruansulatuselimistön häiriöitä, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisyä tarvitaan.

Jos oksentelua esiintyy 3-4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2.3). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia

käyttöaikatauluun, hänen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

4.2.5 Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

Valmistetta ei ole tarkoitettu kuukautisten siirtämiseen. Jos näin kuitenkin poikkeustapauksessa halutaan tehdä, voidaan niitä siirtää jatkamalla uuden Gracial-pakkauksen valkoisilla tableteilla ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka (maksimi 15 vuorokautta). Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Gracial-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 6 päivän tablettitauon jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa tablettitaukoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko sitä suurempi riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että toisen pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

Pediatriset potilaat

Kliinisiä tietoja turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - o laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - o 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
 - o suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - o useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - o valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - o aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - o tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokystinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - o anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita

- o monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt haimatulehdus, jos siihen liittyy/liittyi vakava hypertriglyseridemia.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Todetut tai epäillyt maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat (esim. sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit).
- Kohdun limakalvon hyperplasia
- Vaginaverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty.
- Todettu tai epäilty raskaus.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen hepatiitti C-viruksen hoitoon tarkoitettu lääkitys, joka sisältää ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä ja dasabuviiria (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

4.4.1 Varoitukset

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

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

1. Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä, verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Gracial-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Gracial-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin

olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

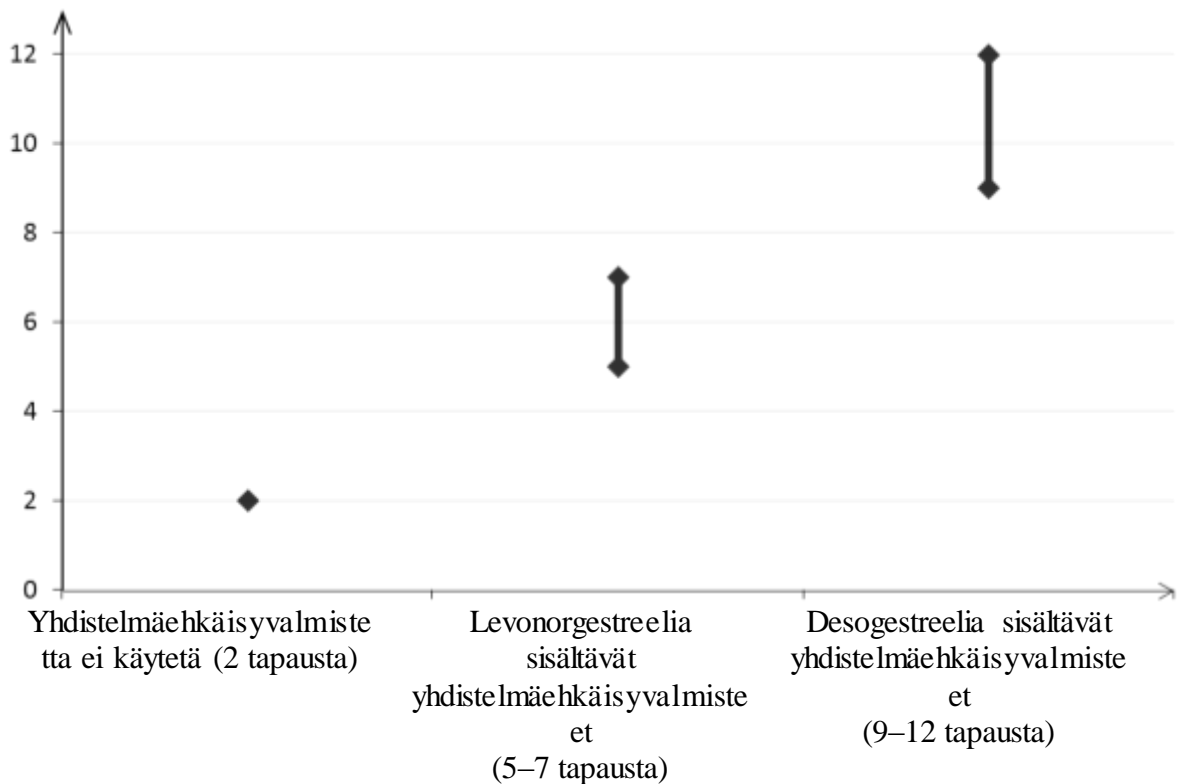
Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät desogestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

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.

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, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboem bolian riskitekijät

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

¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

² 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.

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

Taulukko: Laskimotromboembolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Gracial-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erytisesti yli 35 vuoden ikä

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

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

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytys 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). Gracial-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti

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

Valtimotromboemboolian (ATE) oireet

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana

- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

2. Kasvaimet

- Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikainen yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lisää kohdunkaulan syövän riskiä potilailla, joilla on ihmisen papilloomavirus (HPV) infektiio. Kuitenkin on vielä epäselvää, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (esim. erot sukupuolikumppanien määrässä tai estemenetelmien käytössä).
- Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24) ja että tämä suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, tällä hetkellä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpävän kokonaisriskiin. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliteetista. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyöpävän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on raportoitu harvoin hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

3. ALT-arvojen nousu

•

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä ja dasabuviiria sisältävää sekä ribaviriiniä sisältävää tai sisältämätöntä HCV-yhdistelmälääkitystä, ALT-arvojen kohoaminen yli viisinkertaisiksi normaalin ylärajaan (ULN) verrattuna oli huomattavasti yleisempää naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä yhdistelmäehkäisyvalmisteita. (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). 4. Muut tilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.
- Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, lääkärin tulisi keskeyttää valmisteen käyttö ja

hoitaa hypertensiota. Valmisteen käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöön ei ole vakuuttavaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, (perinnöllinen) angioedeema.
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisyvalmisteet voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti.
- Crohnin tauti ja colitis ulcerosa on yhdistetty yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöön.
- Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisyvalmisteiden 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.
- Yksi Gracial tabletti sisältää < 100 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinaisia perinnöllisiä ongelmia kuten galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö ja jotka noudattavat laktoositonta ruokavaliota, tulee ottaa tämä määrä huomioon.

Ehkäisymenetelmää valittaessa tulee kaikki yllämainittu ottaa huomioon.

4.4.2 Lääkärintarkastus

Ennen Gracial-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 Gracial-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 ehkäisytablettivalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

4.4.3 Tehon heikkeneminen

Esim. tablettien unohtaminen (kohta 4.2.3), ruuansulatuselimistön häiriöt (kohta 4.2.4) tai samanaikainen lääkitys (kohta 4.5.1) voivat heikentää yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tehoa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tulisi käyttää samanaikaisesti Gracialin kanssa, koska vaarana on vaikuttavien aineiden plasmapitoisuuksien laskeminen ja valmisteiden ehkäisytehon huonontuminen (ks. kohta 4.5 *Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset*).

4.4.4 Syklikontrollin heikentyminen

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

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet (mahdollisesti kohdun kaavinta) ovat indisoituja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi myös muiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden määräystiedot on tarkistettava.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Gracial -valmisteseen

Yhteisvaikutuksia voi ilmetä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa, mikä voi johtaa sukupuolihormonien puhdistuman suurentumiseen, odottamattomaan verenvuotoon ja/tai ehkäisyn epäonnistumiseen.

Hoito

Entsyymien induktiota voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän kuluttua. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymien induktio voi jatkua noin 4 viikkoa.

Lyhytaikainen hoito

Entsyymiä indusoivalla lääkkeellä hoidettavien naisten on käytettävä yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi tilapäistä estemenetelmää tai muuta ehkäisymenetelmää.

Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä 28 päivää sen jälkeen.

Jos samanaikainen lääkitys kestää pidempään kuin yhdistelmäehkäisytablettipakkaus, seuraava pakkaus tulee aloittaa ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Pitkäaikainen hoito

Naisten, joita hoidetaan pitkäaikaisesti entsyymejä indusoivilla vaikuttavilla aineilla, suositellaan käyttävän muuta luotettavaa hormonitonta ehkäisy menetelmää.

Kirjallisuudessa on ilmoitettu seuraavista yhteisvaikutuksista.

Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymien induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisytablettien tehon heikkeneminen), esim. barbituraatit, bosentaani, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini sekä HIV-lääke ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensisekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Aineet, joiden vaikutus yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan vaihtelee:

Samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien kanssa annetut HIV-proteasiasiestäjien ja ei-nukleosidirakenteisille käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NNRTI) monet yhdistelmät, kuten HCV-estäjien yhdistelmät (esim. bosepreviiri, telapreviiri), voivat lisätä tai vähentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuuksia plasmassa. Näiden muutosten yhdistetty vaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkitsevä.

Siksi samaan aikaan käytettävien HIV/HCV-lääkkeiden määräystiedot on tarkistettava, jotta mahdolliset yhteisvaikutukset ja niiden käyttöön liittyvät suositukset voidaan tunnistaa. Epävarmoissa tapauksissa proteaasin estäjää tai ei-nukleosidirakenteisilla käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävien naisten tulisi käyttää ylimääräistä estemenetelmää.

Aineet jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Entsyymi-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

Vahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhtäaikainen käyttö voi nostaa plasman estrogeenin ja/tai progestiinin pitoisuutta.

Gracial -valmisteiden vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet saattavat vaikuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan. Vastaavasti pitoisuudet plasmassa tai kudoksissa voivat joko kasvaa (esim. siklosporiini) tai vähetä (esim. lamotrigiini).

Farmakodynaamiset interaktiot

Samanaikainen ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävän ja ribaviriiniä sisältävän tai sisältämättömän HCV-yhdistelmä-lääkityksen käyttö voi lisätä ALT-arvojen kohoamisen riskiä (ks kohdat 4.3 ja 4.5). Gracial-valmisteiden käyttö on lopetettava, ennen kuin tällainen yhdistelmä-lääkityshoito aloitetaan. Gracial-valmisteiden käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikkoa tämän yhdistelmä-lääkityshoidon lopettamisen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Ehkäisy steroidien käyttö voi vaikuttaa tiettyjen laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, lisämunuaisen ja munuaisen toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kuljettaja)proteiinien kuten kortikosteroidia sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden plasmatasoihin, hiilihydraattimetabolian parametreihin sekä koagulaatio- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä laboratorioarvojen normaalin vaihteluvälillä.

4.6 Raskaus ja imetys

Gracial-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos Gracial-tabletteja käyttävä nainen tulee raskaaksi, tablettien käyttö on lopetettava. Useimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei kuitenkaan ole suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteita on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Kun Gracial-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemبولian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yhdistelmäehkäisyvalmisteet voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisyvalmisteita tulisi suosituksen mukaan yleensä käyttää vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon, mutta tämän haitallisuudesta lapsen terveydelle ei ole näyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmisteen ei ole havaittu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on raportoitu myös muita haittavaikutuksia. Näitä ovat esimerkiksi hypertensio, hormoniriippuvaiset kasvaimet (esim. maksakasvaimet, rintasyöpä), maksaläiskät. Näitä haittavaikutuksia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Kaikkien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön voi liittyä emätinverenvuodon muutoksia etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Näitä voivat olla muutokset vuotofrekvenssissä (ei vuotoa, vuoto harvenee, tihenee tai on jatkuvaa), vuodon voimakkuudessa (vuoto vähenee tai lisääntyy) tai kestossa.

Odottamatonta verenvuotoa ja/tai ehkäisyn pettämistä voi aiheutua muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista suun kautta otettavien ehkäisyväkkeitien kanssa (ks. kohta 4.5).

Gracialin tai yleensä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa¹. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina: yleiset ($\geq 1/100$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ja harvinaiset ($< 1/1000$).

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitus		nesteretentio	
Psyykkiset häiriöt	masennus, mielialanvaihtelut	libidon heikkeneminen	libidon voimistuminen
Hermosto	päänsärky	migreeni	
Silmät			piilolinssien huono sieto
Verisuonisto			laskimotromboembolia, valtimotromboembolia
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, vatsakipu	oksentelu, ripuli	
Iho ja ihonalainen kudokset		ihottuma, urtikaria	erythema nodosum, erythema multiforme
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen kipu ja aristus	rintojen suureneminen	vuoto emättimestä ja rinnoista
Tutkimukset	painon nousu		painon lasku

¹ Taulukossa on käytetty soveltuvinta haittavaikutusta kuvaavaa MeDRA termiä.

Synonyymejä ja oireeseen liittyviä tiloja ei ole lueteltu, mutta ne tulee myös ottaa huomioon.

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorien) yhteisvaikutukset ehkäisytablettien kanssa voivat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisytehon heikentymisen (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: G03AB05

Gracial on kaksivaiheinen ehkäisytabletti, jossa progestiininä on desogestreeli. Kaksivaiheisuus perustuu pieneen, porrasmaisesti suurenevaan progestiiniannokseen ja estrogeeniannoksen samanaikaiseen pienemiseen. Näin voidaan saavuttaa parempi syklikontrolli kuin yksivaiheisilla ehkäisytableteilla, mutta säilyttää kuitenkin niiden hyvä teho.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen. Raskauden ehkäisyn lisäksi yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on useita myönteisiä vaikutuksia, joiden huomioon ottaminen negatiivisten vaikutusten (ks. 4.4.1 Varoitukset ja 4.8 Haittavaikutukset) ohella voi olla hyödyllistä ehkäisyneutelmää valittaessa. Kuukautiskierto on säännöllisempi, kuukautisten yhteydessä on vähemmän kipuja ja vuoto on vähäisempää. Vuodon niukentuminen voi vähentää raudanpuutoksen esiintymistä. Tämän lisäksi suuriannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (50 mikrog etinyliestradiolia) käytön yhteydessä on saatu näyttöä rintarauhasen fibrokystisten kasvainten, munasarjakystojen, sisäsynnytintulehduksen, kohdunulkaisen raskauden sekä kohdun limakalvosyövän- ja munasarjasyövän riskin pienemisestä. Pieniannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden osalta tämä on vielä vahvistamatta.

Pediatriset potilaat

Kliinisiä tietoja turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

5.2.1 Desogestreeli

Imeytyminen. Oraalisen annoksen jälkeen desogestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti ja muuttuu etonogestreeliksi. Huippupitoisuus seerumissa 0,3 ng/ml (7. päivänä) – 1,6 ng/ml (22. päivänä) saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Biologinen hyötyosuus on 62 - 81 %.

Jakautuminen. Etonogestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Ainoastaan 2 – 4 % seerumin lääkepitoisuudesta on vapaina steroideina, 40-70 % on sitoutuneena SHBG:hen. Etinyliestradiolin aiheuttama SHBG:n nousu vaikuttaa jakautumiseen proteiinisitoutumisessa. SHBG:hen sitoutunut osuus kasvaa ja albumiiniin sitoutunut osuus vähenee. Desogestreelin näennäinen jakautumistilavuus on 1,5 l/kg.

Metabolia. Etonogestreeli metaboloituu täydellisesti tunnettuja steroidien metaboliareittejä noudattaen. Seerumin puhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Interaktiota samanaikaisesti annostellun etinyliestradiolin kanssa ei ole havaittu.

Eliminaatio. Etonogestreenin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 30 h. Desogestreenista ja sen metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan ja 40 % sappeen.

Vakaa tila. Etinyyliestradioli nostaa SHBG:n pitoisuuden 3-kertaiseksi, joka puolestaan vaikuttaa etonogestreenin farmakokinetiikkaan. Päivittäisessä käytössä lääkepitoisuus seerumissa nousee noin viisinkertaiseksi ja saavuttaa vakaan tilan syklin jälkipuoliskolla.

5.2.2 Etinyyliestradioli

Imeytyminen. Oraalisen annoksen jälkeen etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa noin 90 pg/ml saavutetaan 1-2 tunnissa. Absoluuttinen hyötöosuus on presysteemisen konjugaation ja alkureitin metabolian seurauksena noin 60 %.

Jakautuminen. Etinyyliestradioli sitoutuu enimmäkseen (n. 98,5 %:sti), mutta ei spesifisesti seerumin albumiiniin ja nostaa seerumin SHBG-pitoisuutta. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Metabolia. Etinyyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, mutta aineenvaihduntatuotteina syntyy suuri määrä hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Nämä ovat verenkierrossa vapaina tai konjugoituneena glukuronidiin tai sulfaattiin. Puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

Eliminaatio. Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti ja loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 24 h. Muuttumaton etinyyliestradioli ei erity, metaboliiteista 40 % erittyy virtsaan ja 60 % sappeen. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3-4 päivässä, jolloin pitoisuus seerumissa on 30-40 % korkeampi kuin kerta-annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut esille riskiä ihmisille, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytetään suositusten mukaisesti. Tämä perustuu tavanmukaisiin tutkimuksiin toistuvien annosten toksisuudesta, genotoksisuudesta, karsinogeenisyydestä ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden lisääntymistoksisuudesta. Sukupuolisteroidit voivat kuitenkin kiihdyttää eräiden hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

SINISET TABLETIT

vedetön kolloidinen pioksidi

laktoosimonohydraatti

perunatärkkelys

povidoni

steariinihappo

all-*rac-alfa*-tokoferoli

indokarmiini (E132)

VALKOISET TABLETIT
vedetön kolloidinen pioksidi
laktoosimonohydraatti
perunatärkkelys
povidoni
steariinihappo
all-*rac*- α -Tokoferoli

6.2 Yhteensopimattomuus

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Herkkä valolle.

Herkkä kosteudelle.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC / alumiiniläpipainoliuskka, joka on pakattu alumiinilaminoituun pussiin. Jokainen läpipainopakkaus sisältää 22 tablettia (7 sinistä ja 15 valkoista tablettia). Pussit on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä pakkausselosteen kanssa. Pakkauskoot ovat 1 x 22, 3 x 22 ja 6 x 22 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11896

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.8.1995/22.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 26.11.2018