

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gracial, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

- Iga sinine tablett sisaldab 25 mikrogrammi desogestreeli ja 40 mikrogrammi etinüülöstradioli.
- Iga valge tablett sisaldab 125 mikrogrammi desogestreeli ja 30 mikrogrammi etinüülöstradioli.

INN. *Desogestrelum, Ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos < 100 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Tabletid on ümmargused, lamedad, längus servadega ja 6 mm diameetriga. Tablettide ühel küljel on märgistus Organon* ja teisel küljel märgistus TR numbri 8 kohal (valged tabletid) või numbri 9 kohal (sinised tabletid).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Gracial'i väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid, ja seda, milline on VTE risk koos Gracial'iga võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kuidas Gracial'i võtta

Tablette tuleb võtta pakendile märgitud järjekorras iga päev enam-vähem samal ajal koos mõningase koguse vedelikuga. 22 järjestikuse päeva jooksul võetakse iga päev 1 tablett, alustades sinistest tablettidest 7 päeva jooksul ning jätkates valgete tablettidega 15 päeva jooksul. Iga järgmist pakendit alustatakse pärast 6-päevast tabletivaba perioodi, mille jooksul tekib tavaliselt menstruaatsioonitaoline vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendiga alustamist.

Kuidas alustada Gracial'i võtmist

Viimase kuu jooksul ei ole kasutatud hormonaalseid rasestumisvastaseid ravimeid

Tablettide võtmist tuleb alustada naise normaalse menstruaaltsükli esimesest päevast (st menstruaalverejooksu esimene päev). Lubatud on alustada ka tsükli 2...5. päeval, kuid siis soovitatakse tabletivõtmise esimese 7 päeva jooksul kasutada lisaks barjäärimeetodit.

Üleminek hormonaalselt kombineeritud suukaudselt kontratseptiivilt (COC), vaginaalselt rõngalt või transdermaalselt plaastrilt

Eelistatult peaks naine alustama Gracial'i võtmist päeval pärast eelnevalt kasutatud KHK viimase toimeainet sisaldava (aktiivse) tableti võtmist, kuid hiljemalt eelneva KHK tavalisele tabletivabale või platseebot sisaldava tableti perioodile järgneval päeval. Juhul kui on kasutatud tuperõngast või

transdermaalset plaastrit, peaks naine alustama Gracial'i kasutamist eelistatult selle eemaldamise päeval, kuid hiljemalt siis, kui oleks pidanud toimuma järgmine paigaldamine.

Kui naine on kasutanud eelnevat meetodit järjepidevalt ja korrektselt ning on veendunud, et ei ole rase, on üleminek eelnevalt kasutatud kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt lubatud vabalt valitud tsükli päeval.

Eelnevalt kasutatud meetodi hormoonivaba perioodi ei tohi kunagi pikendada üle selle lubatud kestuse.

Kõik rasestumisvastased vahendid (transdermaalne plaaster, tuperõngas) ei pruugi olla müügil kõigis EL-i riikides.

Üleminek ainult gestageeni sisaldavalt meetodilt (aimult gestageeni sisaldav tablett e „minipill“, süstitav ravim, implantaat) või gestageeni vabastavalt emakasiseselt süsteemilt (IUS)

Naine võib „minipillilt“ ümber lülituda suvalisel päeval (implantaadilt või IUS-ilt selle eemaldamise päeval, süstitavalt ravimilt päeval, kui peaks tehtama järgmine süste), kuid ta peab kõigil neil juhtudel kasutama lisaks barjäärimeetodit esimesel seitsmel tableti võtmise päeval.

Esimesel trimestril tehtud aborti järgselt

Naine võib alustada tableti võtmist koheselt. Sel juhul ei ole tal vaja kasutada lisaks muid rasestumisvastaseid meetmeid.

Sünnituse või teisel trimestril tehtud aborti järgselt

Informatsiooni imetamise kohta vt lõik 4.6.

Soovitav on alustada 21...28-ndal päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Kui alustatakse hiljem, peab naisele soovitama lisaks kasutada barjäärimeetodit esimesel seitsmel tableti võtmise päeval. Kui seksuaalvahekord on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne KHK kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Võtmatajäänud (ununenud) tablettide korral

Kui kasutaja on tableti võtmisega **hilinenud vähem kui 12 tundi**, ei ole rasestumisvastane toime vähenenud. Naine peab võtma tableti niipea, kui see talle meenub. Järgmised tabletid peaks võtma tavalisel ajal.

Kui kasutaja on tableti võtmisega **hilinenud rohkem kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud. Võtmatajäänud tablettide korral tuleb toimida vastavalt kahele põhieeglile:

1. tablettide võtmist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui kuueks päevaks,
2. hüpotalaamus-hüpofüüs-munasarja telje adekvaatseks pärssimiseks on vajalik 7-päevane pidev tablettide võtmine.

Sellest lähtudes kehtivad igapäevases praktikas järgmised soovitused:

- **1. nädal**

Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb kasutada lisaks barjäärimeetodit, näiteks kondoomi. Kui seksuaalvahekord leidis aset eelnenud 7 päeva jooksul, tuleb arvestada raseduse võimalusega. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ning mida lähemale jääb see regulaarsele tableti vabale perioodile, seda suurem on rasestumise risk.

- **2. nädal**

Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavalisel ajal. Eeldusel, et naine on enne esimest võtmata jäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, puudub vajadus kasutada lisameetmeid raseduse vältimiseks. Kui see aga nii ei ole või kui võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, tuleks järgneva 7 päeva jooksul soovitada lisameetmeid raseduse vältimiseks.

- **3. nädal**

Ravimi usaldatavuse vähenemise risk on suur läheneva tableti vaba perioodi tõttu. Rasestumisvastase toime vähenemist võib siiski vältida, kohandades tableti võtmise graafikut. Järgides ühte kahest järgnevast võimalusest ei ole vajadust kasutada lisameetmeid raseduse vältimiseks tingimusel, et

esimese tableti võtmatajäämisele (unustamisele) eelneva 7 päeva jooksul on naine võtnud kõik tabletid õigesti. Kui see aga nii ei ole, tuleks naisel soovitada järgida esimest soovitusi ja kasutada järgneva 7 päeva jooksul lisameetmeid.

1. Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meelde tuleb, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Järgmise pakendiga tuleb alustada kohe pärast eelmise pakendi lõpetamist, st kahe pakendi vahele ei jäeta tabletivaba perioodi. Kasutajal ei ilmne menstruatsioonitaolist vereeritust tõenäoliselt enne, kui teine pakend on ära kasutatud, kuid tal võib esineda määriivat veritsust või vaheveritsust tablettide võtmise ajal.
2. Naisele võib soovitada ka tablettide võtmise lõpetamist kasutusel olevast pakendist. Sel juhul peab ta pidama 6-päevase tabletivaba perioodi, kaasa arvatud päevad, mil tabletid jäid võtmata. Seejärel tuleb alustada järgmist pakendit.

Kui naisel jäid tabletid võtmata ja sellele järgnevalt ei tekkinud esimese normaalse tabletivaba perioodi jooksul menstruatsioonitaolist vereeritust, tuleb arvestada raseduse võimalusega.

Nõuanded seedetrakti häirete korral

Raskete seedetrakti häirete korral ei pruugi imendumine olla täielik ning lisaks tuleb kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid.

Kui naine oksendab 3...4 tunni jooksul pärast tableti võtmist, tuleks järgida samu soovitusi nagu võtmatajäänud tablettide puhul (vt lõik 4.2). Kui naine ei taha oma senist tabletivõtmise graafikut muuta, peab ta võtma vajaliku(d) lisatableti(d) teisest pakendist.

Kuidas menstruatsiooni nihutada või edasi lükata

Menstruatsiooni edasilükkamine ei ole ravimi näidustus. Kui siiski erandjuhtudel on vaja menstruatsiooni edasi lükata, peab naine jätkama valgete tablettidega uuest Gracial'i pakendist ilma tabletivaba perioodita. Tsüklit võib pikendada seni kuni soovitakse, kuni teise pakendi lõppemiseni (maksimaalselt 15 päeva). Sel ajal võib esineda määriivat veritsust või vaheveritsust. Sellisel juhul soovitatakse regulaarset Gracial'i võtmist jätkata pärast tavalist 6-päevast tabletivaba perioodi. Menstruatsiooni alguse nihutamiseks harjumuspäraselt skeemijärgselt nädalapäevalt mõnele teisele päevale tuleb naisele soovitada tabletivaba perioodi lühendada nii mitme päeva võrra, kui ta soovib. Mida lühem on intervall, seda suurem on menstruatsiooni vahelejäämise ning määriva veritsuse või vaheveritsuse võimalus teise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt menstruatsiooni edasi lükkamisele).

4.3 Vastunäidustused

KHK-sid ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest peaks esimest korda ilmnema KHK kasutamise ajal, peab ravimi kasutamise otsekohe lõpetama.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk.
 - Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk.
 - Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;

- raske düslipoproteineemia.
- Pankreatiit või selle esinemine anamneesis, kui sellega kaasneb raske hüpertriglütserideemia.
- Olemasolev raske maksahaigus või selle esinemine anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Olemasolev maksakasvaja või selle esinemine anamneesis (hea- või pahaloomuline).
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonsõltuv (nt suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomuline kasvaja.
- Endomeetriumi hüperplaasia.
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Teadaolev või kahtlustatav rasedus.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

4.4.1 Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Gracial'i sobivust arutada koos naiselega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Gracial'i kasutamine tuleb katkestada.

1. Vereringehäired

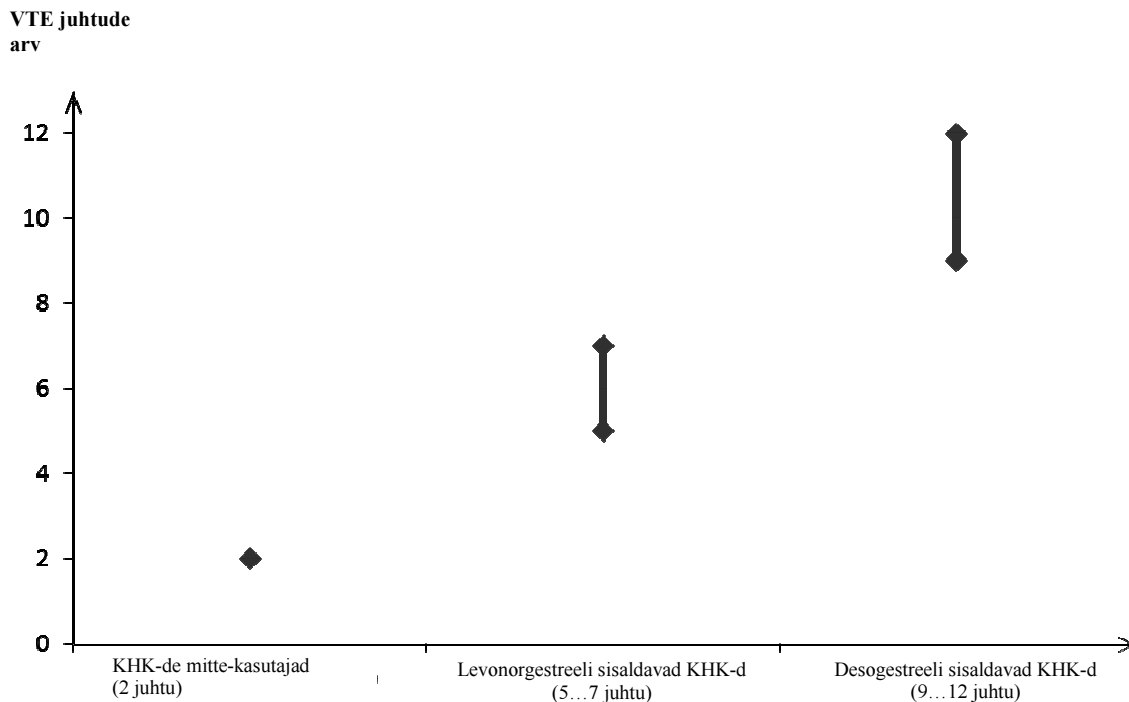
Venoosse trombemboolia (VTE) risk

- Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski, võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Gracial'il, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Gracial'i kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**
- Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.
- Hinnanguliselt¹ tekib VTE ühe aasta jooksul 9...12 naisel 10 000-st, kes kasutavad desogestreeli sisaldavaid KHK-sid; levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate seas on vastav näitaja ligikaudu kuus juhtu².
- VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.
- VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

¹ Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

² Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites.

VTE riskifaktorid

KHK kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suureneda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel).

Gracial on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestvusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.	Nendel juhtudel on soovitatav plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui Gracial'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.

eas, nt enne 50. eluaastat)	
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

Puudub üksmeel varikoosete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistele kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, köha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

ATE riskifaktorid

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). Gracial on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivald soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.

Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

Sümptomite ilmnemisel tuleb naistele soovitada kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimishäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

2. *Kasvajad*

- Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et suukaudsete kontratseptiivide pikaajaline kasutamine on riskifaktoriks emakakaelavähi arenemisel inimese papilloomviirusega (HPV) nakatunud naistel. Siiski on siiani selgusetu, millisel määral mõjutavad seda segavad tegurid (nt erinevused seksuaalpartnerite arvus või rasestumisvastaste barjäärimeetodite kasutamises).
- 54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsist teatati, et samal ajal COC-e kasutavatel naistel esineb veidi suurem suhteline risk rinnanäärmevähi diagnoosimiseks (RR = 1,24). See suurenenud risk väheneb järk-järgult 10 aasta jooksul pärast COC-i kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis ülemäärane rinnanäärmevähi diagnooside arv praeguste või hiljutiste COC-i kasutajate seas on väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Need uuringud ei anna tõendeid haigestumise põhjuslikkuse kohta. Suurenenud riski põhjuseks võib olla rinnanäärmevähi varasem diagnoosimine COC-i kasutajatel, COC-i bioloogilised toimed või mõlema kombinatsioon. COC-i kunagi kasutanute seas ei ole rinnanäärmevähi avastamise hetkel reeglina kliiniliselt nii kaugele arenenud kui nendel, kes pole kunagi COC-i kasutanud.
- Harvadel juhtudel on teatatud healoomulistest maksakasvajatest ning veelgi harvem pahaloomulistest maksakasvajatest KHK-de kasutajate seas. Üksikjuhtudel on need kasvajad põhjustanud eluohtlikke kõhuõõnesiseseid verejookse. Kui KHK-d kasutaval naisel esineb tugev valu ülakõhus, maksa suurenemine või kõhuõõnesisese verejooksu nähud, tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada maksakasvaja võimalusega.

3. Muud seisundid

- Hüpertriglütserideemiaga naistel või nendel, kellel see on perekonnaanamneesis, võib esineda KHK kasutamise ajal suurem pankreatiidirisk.
- Kuigi paljudel KHK-d kasutavatel naistel on teatatud vererõhu vähesest tõusust, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. KHK kasutamise ja kliinilise hüpertensiooni vahelist seost ei ole tõestatud. Kui KHK kasutamise ajal tekib siiski püsiv kliinilise tähtsusega hüpertensioon, on mõistlik arstil KHK kasutamine lõpetada ning ravida hüpertensiooni. Kui antihüpertensiivse raviga saavutatakse normotensiivsed väärtused, võib sobivuse korral KHK tagasi kasutusse võtta.
- Järgmiste seisundite tekkest või ägenemisest on teatatud nii KHK kasutamisega kui ka rasedusega, kuid seost KHK kasutamisega ei ole siiski tõestatud: ikterus ja/või sügelus, mis on seotud kolestaasiga; sapikivide moodustumine; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; *chorea Sydenham*; rasedusherpes; otoskleroosist tingitud kuulmislangus; (pärilik) angioödeem.
- Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete tekkimisel võib vajalikuks osutuda KHK kasutamine katkestada kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Kolestaatilise ikteruse, mis esmalt tekkis raseduse või eelneval suguhormoonide kasutamise ajal, kordumine, nõuab KHK kasutamise lõpetamist.
- Kuigi KHK-d võivad omada toimet perifeersele insuliiniresistentsusele ja glükoositaluvusele, puuduvad tõendid raviskeemi muutmise vajadusest KHK-sid kasutavatel diabeetikutel. Siiski tuleb KHK-sid võtvaid diabeediga naisi hoolikalt jälgida.
- KHK-de kasutamisega on seostatud Crohni tõbe ja haavandilist koliiti.
- Mõnikord võivad esineda kloasmid, eriti naistel, kellel on anamneesis raseduspigmentlaik. Kloasmi tekkele kalduvatel naistel tuleb KHK-de kasutamise ajal hoiduda liigse päikese ja ultraviolettkiirguse eest.
- Gracial sisaldab < 100 mg laktoosi tableti kohta. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lapp-laktaasi vaeguse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad selle kogusega arvestama.

Kontratseptiivseid meetodeid valides tuleks kogu eelnevat informatsiooni arvesse võtta.

4.4.2 Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Gracial'i alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonnaanamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Gracial'i riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehe tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Uuringute sagedus ja olemus peavad põhinema kehtival ravijuhisel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

4.4.3 Efektiivsuse vähenemine

KHK-de efektiivsus võib väheneda tablettide võtmatajätmisega (vt lõik 4.2.3), seedetrakti häiretega (vt lõik 4.2.4) või samaaegselt võetava ravimiga (vt lõik 4.5.1).

Taimseid preparaate, mis sisaldavad liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), ei tohiks kasutada Gracial'i võtmise ajal, kuna on risk plasma kontsentratsiooni ja Gracial'i kliinilise toime vähenemiseks (vt lõik 4.5).

4.4.4 Menstruaaltsükli reguleeriva toime vähenemine

Kõigi KHK-de kasutamisel võib esineda ebaregulaarset veritsust ("määrimist" või vaheveritsust), eriti kasutamise esimestel kuudel. Seetõttu omab ebaregulaarsete verejooksude hindamine mõtet alles pärast umbes kolme tsükli pikkust adaptatiivset perioodi.

Kui ebaregulaarsed verejooksud jätkuvad või tekivad pärast eelnevaid regulaarseid menstruaaltsükleid, tuleb kahtlustada mittehormonaalseid põhjusi ning sobivate diagnostiliste meetmete abil välistada pahaloomulisus ja rasedus. Nende hulka võib kuuluda küretaaž.

Mõnedel naistel võib tabletivabal perioodil vereeritust mitte esineda. Kui KHK-d on manustatud vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatud juhistele, on ebatõenäoline, et naine on rasestunud. Kui aga enne esimest ärajäänud menstruaalverejooksu ei võetud KHK-d vastavalt nendele juhistele või kui ära on jäänud kaks menstruaalverejooksu, tuleb enne KHK kasutamise jätkamist välistada rasedus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

4.5.1 Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja muude ravimite koostoimete tagajärjeks võivad olla vaheveritsus ja/või rasestumisvastase toime kadumine. Kirjanduses on märgitud järgmisi koostoimeid:

Maksaainevahetus. Koostoimeid võib esineda mikrosomaalseid ensüüme indutseerivate ravimitega, mille tulemuseks võib olla suguhormoonide kliirensi suurenemine (nt hüdantoiinid, barbituraadid, primidoon, bosentaan, karbamasepiin, rifampitsiin, rifabutiin ja tõenäoliselt ka okskarbasepiin, modafiniil, topiramaat, felbamaat, ritonaviir, griseofulviin ja liht-naistepuna sisaldavad preparaadid). Ka indutseeriva võimekusega HIVi proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir ja nelfinaviir) ning mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt nevirapiin ja efavirens) võivad mõjutada maksaainevahetust. Maksimaalset ensüümi induktsiooni ei esine üldjuhul enne 2...3 nädalat pärast ravimi võtmise alustamist, aga see võib püsida vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

Antibiootikumidega, nagu ampitsilliin ja tetratsükliinid, on samuti täheldatud rasestumisvastase toime kadumist. See toimemehhanism ei ole selge.

Naised, kes saavad raviks samal ajal mõnda nendest ravimitest, peavad ajutiselt lisaks KHK-le kasutama barjäärimeetodit või valima muu kontratseptsioonimeetodi. Mikrosomaalseid ensüüme indutseerivate ravimite korral tuleb barjäärimeetodit rakendada antud ravimi samaaegse kasutamise ajal ning 28 päeva jooksul pärast selle ärajätmist. Mikrosomaalseid ensüüme indutseerivate ravimite pikaajalisel kasutamisel tuleks kaaluda mõne muu rasestumisvastase meetodi kasutamist. Naised, kes saavad antibiootikumravi (välja arvatud rifampitsiini ja griseofulviini, mis toimivad samuti nagu mikrosomaalseid ensüüme indutseerivad ravimid), peavad kasutama barjäärimeetodit veel kuni 7 päeva pärast ravimi ärajätmist. Kui periood, mille jooksul kasutatakse barjäärimeetodit kestab kauem kui KHK tablettide pakendi lõpuni, tuleb järgmist KHK pakendit alustada ilma tavalise tabletivaba perioodita.

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teiste ravimite metabolismi. Plasma- ja koekontsentratsioonid võivad vastavalt kas suurenedada (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Märkus: Võimalike koostoimete väljaselgitamiseks tuleb lugeda samaaegselt ordineeritavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.5.2 Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealiste- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (transport)valkude, nt kortikosteroidide siduva globuliini plasmataset ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone, süsivesikute metabolismi ning verehüübivuse ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt normi piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Gracial ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui rasedumine toimub Gracial'i kasutamise ajal, tuleb edasine ravimi manustamine lõpetada. Siiski ei ole enamuse epidemioloogilistest uuringutest näidanud, et enne rasedust KHK-d kasutanud naiste puhul esineks suurem vastündinu sünnidefektide risk ja KHK-de tahtmatul manustamisel raseduse varajases faasis ei ole täheldatud teratogeenseid toimeid.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse Gracial'i kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

KHK-d võivad mõjutada imetamist, kuna nad võivad vähendada rinnapiima hulka ning muuta selle koostist. Seega ei tohiks üldjuhul KHK kasutamist soovitada enne, kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. Väikesed kogused kontratseptiivseid steroide ja/või nende metaboliite võivad erituda rinnapiima, kuid puuduvad tõendid, et see võiks imiku tervist kahjustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoosete trombootiliste ja trombembooliliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

KHK-sid kasutavatel naistel on raporteeritud ka teisi kõrvaltoimeid, mida on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

Nii nagu kõigi KHK-dega: võivad tekkida muutused tupeveritsuses, eriti kasutamise esimestel kuudel. Nendeks võivad olla muutused veritsuse sageduses (ära jäämine, harvenemine, sagenemine või pidevaks muutumine), intensiivsuses (vähenemine või rohkenemine) või kestuses.

Võimalikud KHK kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud Gracial'i kasutajatel või KHK-de kasutajatel üldiselt on loetletud allpool toodud tabelis.¹ Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: sage ($\geq 1/100$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($< 1/1000$).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vedeliku peetus	
Psühhiaatrilised häired	Depressiivne meeleolu, meeleolu muutused	Libiido vähenemine	Libiido suurenemine
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen	
Silma kahjustused			Kontaktläätsede talumatus
Vaskulaarsed häired			Venoosne trombemboolia Arteriaalne trombemboolia
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu	Oksendamine,	

		kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, urtikaaria	Nodoosne erüteem, multiformne erüteem
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade valulikkus, rindade hellus	Rindade suurenemine	Vaginaalne eritis, rinnanäärmete eritis
Uuringud	Kehakaalu tõus		Kehakaalu langus

¹ Nimekirjas on kõige sobivam MedDRA termin, mis kirjeldab teatud kõrvaltoimet. Nimekirjas ei ole sünonüüme ega seotud seisundeid, kuid ka nendega tuleb arvestada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated tõsistest kahjulikest toimetest üleannustamise tagajärjel. Võimalikeks sümptomiteks sellisel juhul on iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel vähene vaginaalne verejooks. Antidooti ei ole ning edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide muutuvad kombinatsioonid, ATC-kood: G03AB05

Gracial on kahefaasiline suukaudne kontratseptiiv, mille gestageenseks komponendiks on desogestrel. Kahefaasilisuse põhimõte kujutab endast madalat gestageeni annust, mida astmeliselt suurendatakse, samal ajal kui östrogeeni annust vähendatakse. Sellest lähtuvalt paraneb menstruatsioonitsükli regulaarsus, võrreldes monofaasiliste suukaudsete kontratseptiividega, kusjuures säilib ka kõrge kontratseptiivne efektiivsus.

KHK-de rasestumisvastane toime põhineb erinevate faktorite koostoimel, milledest kõige tähtsamaks peetakse ovulatsiooni pärssimist ja muutusi emakakaela sekreedis. Peale rasestumise vältimise on KHK-del oma negatiivsetele omadustele vaatamata (vt lõigud 4.4 ja 4.8) mitmeid positiivseid omadusi, millest võib kasu olla rasestumisvastase meetodi valikul. Menstruaaltsükkel muutub korrapärasemaks, menstruatsioon on sageli valutum ning veritsus vähesem. Viimane võib viia rauapuuduse esinemissageduse vähenemiseni. Lisaks sellele on tõendeid rinnanäärmete fibroomide, munasarja tsüstide, vaagna põletikuliste haiguste, emakavälise raseduse ning endomeetriumi- ja munasarjavähi riski vähenemise kohta suurema annusega (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) KHK-de kasutamise korral. Seda, kas see kehtib ka väiksema annusega KHK-de kasutamise korral, ei ole veel selge.

Lapsed

Alla 18-aastaste noorukite kohta puuduvad ohutuse ja efektiivsuse kliinilised andmed.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Desogestrel

Imendumine

Pärast Gracial'i suukaudset manustamist imendub desogestrel kiiresti ja täielikult ning muundub etonogestreliks. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub ligikaudu 1,5 tunni pärast. Biosaadavus on 62...81%.

Jaotumine

Etonogestreel seondub seerumi albumiini ja suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG). Ainult 2...4% seerumis leiduva ravimi üldkontsentratsioonist esineb vaba steroidina, kusjuures 40...70% seondub spetsiifiliselt SHBG-ga. Etüüülöstradiooli poolt indutseeritud SHBG taseme suurenemine mõjutab plasmavalkudevahelist jaotumist, mis põhjustab SHBG-ga seotud fraktsiooni suurenemist ja albumiiniga seotud fraktsiooni vähenemist. Desogestreeli näiv jaotusruumala on 1,5 l/kg.

Metabolism

Etonogestreel metaboliseeritakse täielikult teadaolevate steroidide metabolismi radade kaudu. Seerumi metaboolne kliirens on ligikaudu 2 ml/min/kg. Samaaegselt manustatud etüüülöstradiooliga ei ole avastatud mingeid koostoimeid.

Eritumine

Etonogestreeli tase seerumis väheneb kahefaasiliselt. Lõpliku jaotusfaasi poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Desogestreel ja selle metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 6:4.

Tasakaalukontsentratsiooni seisundid

Etonogestreeli farmakokineetikat mõjutab SHBG tase, mida etüüülöstradiool kolm korda suurendab. Igapäevasel manustamisel tõuseb ravimi tase seerumis ligikaudu kahe- kuni kolmekordselt ning saavutab tasakaalukontsentratsiooni ravitsükli teisel poolel.

Etüüülöstradiool

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub etüüülöstradiool kiiresti ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 1...2 tunni jooksul. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmase maksapassaazi metabolismi tulemusel on absoluutne biosaadavus ligikaudu 60%.

Jaotumine

Etüüülöstradiool seondub suures ulatuses, kuid mittespetsiifiliselt seerumi albumiinidega (ligikaudu 98,5%) ning indutseerib SHBG kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Kindlaks tehtud näiv jaotusruumala on ligikaudu 5 l/kg.

Metabolism

Etüüülöstradiool allub presüsteemsele konjugatsioonile nii peensoole limaskestas kui maksas. Etüüülöstradiool metaboliseerub peamiselt aromaatses hüdrosüülimise kaudu, kuid moodustub suur arv hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitidena kui ka konjugeerituna glükuroniidide ja sulfaatidega. Metaboolne kliirens on ligikaudu 5 ml/min/kg.

Eritumine

Etüüülöstradiooli tase seerumis väheneb kahefaasiliselt, kusjuures lõpliku jaotusfaasi poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi. Muutumatu kujul etüüülöstradiool ei eritu; metaboliidid erituvad aga uriini ja sapiga vahekorras 4:6. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu üks ööpäev.

Tasakaalukontsentratsiooni seisundid

Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse 3...4 päeva pärast, mil ravimi tase seerumis on 30...40% võrra kõrgem kui üksikannuse korral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed ei ole näidanud erilisi ohte inimestele, kui KHK-sid kasutatakse vastavalt soovitudele. See põhineb korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeense potentsiaali ja reproduktsioonitoksilisuse traditsioonilistel uuringutel. Siiski tuleb meeles pidada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ja kasvajate kasvu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sinised tabletid:

Kolloidne ränidioksiid, veevaba
Laktoosmonohüdraat
Kartulitärklis
Povidoon
Steariinhape
All-rac-alfatokoferool
Indigokarmiin (E132)

Valged tabletid:

Kolloidne ränidioksiid, veevaba
Laktoosmonohüdraat
Kartulitärklis
Povidoon
Steariinhape
All-rac-alfatokoferool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblister, mis on pakendatud lamineeritud alumiiniumtaskusse.
Igas blistris 22 tabletti (7 sinist ja 15 valget tabletti).
Pakendis 22 või 3x22 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

284099

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28/10/1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17/04/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014