

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Gracial, δισκία.**

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μπλε δισκίο περιέχει:

Desogestrel (προγεστερινοειδές)	0.025 mg
Ethinylestradiol (οιστρογόνο)	0.040 mg

Κάθε λευκό δισκίο περιέχει:

Desogestrel (προγεστερινοειδές)	0.125 mg
Ethinylestradiol (οιστρογόνο)	0.030 mg

Έκδοχο: λακτόζη < 100 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία λαμβανόμενα από το στόμα.

Τα δισκία είναι στρογγυλά και επίπεδα με κωνικές ακμές, με διάμετρο 6 mm. Τα δισκία κωδικοποιούνται με την αναγραφή στη μία πλευρά της λέξης Organon\* ενώ στην πίσω πλευρά αναγράφονται οι λατινικοί χαρακτήρες TR πάνω από τον αριθμό 8 (λευκά δισκία) ή TR πάνω από τον αριθμό 9 (γαλάζια δισκία)

## 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντισύλληψη.

### 4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

#### 4.2.1 Πως λαμβάνεται το Gracial

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τη βοήθεια κάποιου υγρού, καθημερινά και την ίδια περίπου ώρα, με τον τρόπο που υποδεικνύεται στην συσκευασία. Με τον τρόπο αυτό λαμβάνεται ένα δισκίο επί 22 συνεχείς ημέρες. Ξεκινάτε τη λήψη των μπλε δισκίων για 7 ημέρες και συνεχίζετε με τη λήψη των λευκών δισκίων για 15 ημέρες. Κάθε επόμενη συσκευασία αρχίζει αφού περάσει διάστημα 6 ημερών χωρίς την λήψη δισκίου. Στο διάστημα αυτό συνήθως εμφανίζεται αιμορραγία από διακοπή. Η αιμορραγία εμφανίζεται τις περισσότερες φορές μετά 2-3 ημέρες από την λήψη του τελευταίου δισκίου και μπορεί να μην έχει σταματήσει όταν αρχίσει να χρησιμοποιείται νέα συσκευασία.

#### 4.2.2 Πως αρχίζει η λήψη του Gracial

Επί μη χρήσης ορμονικής αντισύλληψης [τον προηγούμενο μήνα]

Η λήψη των δισκίων αρχίζει την πρώτη ημέρα του φυσικού έμμηνου κύκλου (δηλ. την πρώτη ημέρα της εμμηνορρυσίας). Η έναρξη λήψης του δισκίου μπορεί να γίνει επίσης και κατά την δεύτερη ως και πέμπτη ημέρα από την εμφάνιση της εμμηνορρυσίας αλλά στην περίπτωση αυτή απαιτείται να ληφθούν πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (μέθοδος φραγμού) για διάστημα 7 ημερών από την έναρξη λήψης του δισκίου.

Επί αλλαγής από ένα συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό (συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό, κολπικός δακτύλιος ή διαδερμικό έμπλαστρο)

Η γυναίκα πρέπει να αρχίσει την λήψη του Gracial κατά προτίμηση την επόμενη ημέρα από την λήψη του τελευταίου δραστικού δισκίου (το τελευταίο δισκίο που περιέχει δραστική ουσία), του προηγούμενου αντισυλληπτικού αλλά το αργότερο αμέσως μόλις εξαντληθούν τα δισκία placebo που περιελάμβανε το παλαιό αντισυλληπτικό. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται κολπικός δακτύλιος ή διαδερμικό έμπλαστρο, η γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει τη λήψη του Gracial κατά προτίμηση την ημέρα της απομάκρυνσης αλλά το αργότερο μέχρι την ημερομηνία που θα έπρεπε να γίνει η νέα εφαρμογή.

Εάν η γυναίκα ακολουθούσε σωστά και με συνέπεια την προηγούμενη μέθοδο και εφόσον επιβεβαιωθεί ότι δεν είναι έγκυος, μπορεί να μεταβεί σε νέα ορμονική αντισύλληψη συνδυασμού οποιαδήποτε ημέρα του κύκλου.

Το ελεύθερο ορμονών μεσοδιάστημα της προηγούμενης μεθόδου δεν θα πρέπει να παρατείνεται πέρα από τη συνιστώμενη διάρκειά του.

Στην αγορά των Ευρωπαϊκών χωρών, μπορεί να μην βρίσκονται στην κυκλοφορία όλες οι μέθοδοι αντισύλληψης (διαδερμικό έμπλαστρο, κολπικός δακτύλιος).

Επί αλλαγής από άλλο αντισυλληπτικό που περιέχει μόνο προγεστερινοειδές (minipill, ένεση, εμφύτευμα) ή από σύστημα ενδομήτριας απελευθέρωσης προγεστερινοειδούς (σπειράλ)

Στην περίπτωση του minipill, η γυναίκα μπορεί να αρχίσει την λήψη του Gracial οποιαδήποτε ημέρα. Στην περίπτωση εμφυτεύματος ή συστήματος ενδομήτριας απελευθέρωσης προγεστερινοειδούς μετά την απομάκρυνσή του, ενώ στην περίπτωση ένεσης, κατά την ημέρα στην οποία θα της εχορηγηίτο η επόμενη ένεση. Σε όλες τις περιπτώσεις η γυναίκα πρέπει να πάρει πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης του δισκίου.

Επί διακοπής κυήσεως πρώτου τριμήνου

Η γυναίκα μπορεί να αρχίσει την λήψη του Gracial αμέσως. Στην περίπτωση αυτή δεν απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα.

Επί διακοπής κυήσεως δεύτερου τριμήνου ή μετά από τοκετό

Για γυναίκες που θηλάζουν βλέπε παράγραφο 4.6.

Στην γυναίκα δίδεται η οδηγία να αρχίσει την λήψη του Gracial από τη ημέρα 21 ως την ημέρα 28 μετά τον τοκετό ή την έκτρωση. Αν αρχίσει αργότερα, η γυναίκα πρέπει να πάρει πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης του δισκίου. Εν τούτοις αν έχει προηγηθεί επαφή πρέπει να αποκλεισθεί πιθανή εγκυμοσύνη, άλλως η γυναίκα πρέπει να περιμένει την πρώτη περίοδό της.

#### 4.2.3 Επί περιπτώσεων παράλειψης δισκίων

Σε περίπτωση που παρήλθαν **λιγότερο από 12 ώρες** από την συνηθισμένη ώρα λήψης του δισκίου, δεν υπάρχει ελάττωση της αντισυλληπτικής προστασίας. Η γυναίκα πρέπει να πάρει το ξεχασμένο δισκίο μόλις το θυμηθεί και να συνεχίσει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Σε περίπτωση που παρήλθαν **περισσότερο από 12 ώρες** από την συνηθισμένη ώρα λήψης του δισκίου, η αντισυλληπτική προστασία μπορεί να μειωθεί. Στην περίπτωση αυτή, οι οδηγίες που δίδονται βασίζονται στους επόμενους δύο κανόνες:

1. Η λήψη των δισκίων δεν πρέπει ποτέ να διακόπτεται για περισσότερο από 6 ημέρες.
2. Απαιτούνται 7 ημέρες συνεχόμενης λήψης του δισκίου ώστε να επιτευχθεί επαρκής καταστολή του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες.

Σύμφωνα με τους κανόνες αυτούς μπορεί να δοθούν οι ακόλουθες οδηγίες:

##### <sup>35</sup>/<sub>17</sub> **Εβδομάδα 1**

Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη κι' αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Απαιτείται λήψη πρόσθετων αντισυλληπτικών μέτρων (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις επόμενες 7 ημέρες. Αν έχει προηγηθεί επαφή τις προηγούμενες 7 ημέρες πρέπει να εξετάζεται

το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης. Όσο περισσότερα δισκία παραλήφθηκαν και όσο κοντύτερα αυτό συνέβη με το διάστημα στο οποίο δεν λαμβάνονται δισκία, τόσο περισσότερο αυξάνει ο κίνδυνος εγκυμοσύνης.

### <sup>35</sup>/<sub>17</sub> **Εβδομάδα 2**

Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη κι' αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Με την προϋπόθεση ότι κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες από την παράλειψη του δισκίου, τα δισκία λαμβάνονταν κανονικά, δεν απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα. Αν δε συνέβη αυτό ή παραλήφθηκαν περισσότερα του ενός δισκία, απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα κατά τις επόμενες 7 ημέρες.

### <sup>35</sup>/<sub>17</sub> **Εβδομάδα 3**

Η μείωση της αντισυλληπτικής προστασίας είναι πολύ πιθανή καθώς πρόκειται να ακολουθήσει το διάστημα που δε θα λαμβάνονται αντισυλληπτικά δισκία. Εν τούτοις, με ρύθμιση του τρόπου λήψης των δισκίων, είναι δυνατή η διατήρηση της αντισυλληπτικής προστασίας. Ακολουθώντας μια από τις ακόλουθες δύο μεθόδους, δεν θα απαιτηθούν επιπρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα, με την προϋπόθεση ότι κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες από την παράλειψη του δισκίου, όλα τα δισκία ελήφθησαν κανονικά. Αν δε συνέβη αυτό, η γυναίκα πρέπει να ακολουθήσει μια από τις ακόλουθες μεθόδους και να λάβει επίσης πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα κατά τις επόμενες 7 ημέρες.

1. Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη κι' αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Μόλις τελειώσει η τρέχουσα συσκευασία, χρησιμοποιείται η επόμενη χωρίς ενδιάμεσο διάστημα ελεύθερο δισκίων. Στην περίπτωση αυτή η γυναίκα δεν θα έχει αιμορραγία από διακοπή μέχρι να τελειώσει και η δεύτερη συσκευασία αλλά μπορεί να εμφανισθούν κηλιδώσεις ή ενδιάμεση αιμορραγία κατά την λήψη των δισκίων.
2. Η γυναίκα διακόπτει την λήψη των δισκίων, αφήνει διάστημα 6 ημερών χωρίς να χρησιμοποιήσει το δισκίο (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που ξεχάστηκε η λήψη του δισκίου) και στην συνέχεια αρχίζει νέα συσκευασία. Αν παρελήφθη η λήψη δισκίων και δεν εμφανίσθηκε αιμορραγία από διακοπή κατά την διάρκεια του πρώτου κανονικού διαστήματος ελεύθερου δισκίων, εξετάζεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης.

#### **4.2.4 Επί περιπτώσεων διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος**

Επί περιπτώσεων σοβαρών διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος, η απορρόφηση του φαρμάκου πιθανόν να είναι ατελής και πρέπει να ληφθούν επιπρόσθετα μέτρα αντισύλληψης. Αν εμφανισθεί έμετος μέσα σε 3-4 ώρες από την λήψη του δισκίου, ακολουθούνται οι οδηγίες που δίδονται περί ξεχασμένων δισκίων, στην παράγραφο 4.2.3.

Εάν η γυναίκα δεν επιθυμεί να αλλάξει τον κανονικό ρυθμό λήψης των δισκίων, τότε πρέπει να πάρει το/τα πρόσθετο/α δισκίο/α από μια άλλη συσκευασία.

#### **4.2.5 Τρόπος μετατόπισης ή καθυστέρησης περιόδου**

Το προϊόν αυτό δεν ενδείκνυται για την καθυστέρηση της περιόδου. Εντούτοις, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, εάν η περίοδος πρέπει να καθυστερήσει, η γυναίκα πρέπει να συνεχίσει με τα λευκά δισκία μιας νέας συσκευασίας Gracial, χωρίς να μεσολαβήσει το ελεύθερο δισκίων διάστημα. Η διάρκεια καθυστέρησης μπορεί να διαρκέσει όσο τούτο είναι επιθυμητό και μέχρι τέλους της δεύτερης συσκευασίας (**μέγιστο διάστημα 15 ημερών**). Κατά τη διάρκεια επέκτασης του κύκλου, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ενδιάμεσες αιμορραγίες ή κηλιδώσεις. Μετά το τέλος της δεύτερης κυψέλης, η λήψη του Gracial συνεχίζεται κανονικά αφού περάσει το 6 ημερών ελεύθερο δισκίων διάστημα.

Προκειμένου να μετατεθεί η περίοδος σε μία άλλη ημέρα της εβδομάδος ίδια με κάποιο άλλο σχήμα που είχε συνηθίσει η γυναίκα στο παρελθόν, πρέπει να συντομευτεί το ελεύθερο δισκίων διάστημα για όσες ημέρες είναι επιθυμητό. Όσο συντομότερο είναι το ελεύθερο δισκίων διάστημα που προκύπτει, τόσο μεγαλύτερος κίνδυνος υπάρχει να μην εμφανισθεί αιμορραγία από διακοπή και να παρατηρηθούν ενδιάμεσες αιμορραγίες ή κηλιδώσεις κατά την διάρκεια χρήσης της

δευτέρας συσκευασίας (όπως στη περίπτωση που επιθυμείται καθυστέρηση μίας περιόδου).

### 4.3 Αντενδείξεις

1. Κύηση – Γαλουχία.
2. Σοβαρές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ίκτερος ή επίμονος κνησμός κατά τη διάρκεια προηγούμενης εγκυμοσύνης ή λήψης οιστρογόνων, σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor, υπάρχοντες ή αφαιρεθέντες όγκοι ήπατος καλοήθεις ή κακοήθεις.
3. Υπάρχουσες ή προηγηθείσες φλεβικές θρομβωτικές παθήσεις (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή).
4. Υπάρχουσες ή προηγηθείσες αρτηριακές θρομβωτικές παθήσεις (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο), ή καταστάσεις που προδιαθέτουν σε αυτές (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, στηθάγχη).
5. Υπάρχουσα προδιάθεση για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, όπως αντίσταση στην ενεργοποιημένη της πρωτεΐνη C (APC), ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, υπερομοκυστεϊναιμία και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.
6. Η παρουσία ενός ή πολλών παραγόντων επικινδυνότητας για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση μπορεί επίσης να αποτελέσει αντένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.4.1)
7. Ιστορικό ή ύπαρξη ορμονοεξάρτητης νεοπλασίας, π.χ. καρκίνος μαστού ή ενδομητρίου. Υπερπλασία ενδομητρίου. Καλοήθεις παθήσεις μαστών με γνωστή τάση εξαλλαγής.
8. Σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακές βλάβες.
9. Υπερλιποπρωτεϊναιμίες.
10. Ιστορικό έρπητα γεννητικών οργάνων κατά την κύηση.
11. Επιδείνωση της ωτοσκλήρυνσης κατά την εγκυμοσύνη.
12. Αγνώστου αιτιολογίας κολπική αιμορραγία.
13. Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος Gracial.
14. Πορφυρία.
15. Πρόσφατη σοβαρή ημικρανία ή ιστορικό επανεμφανιζόμενης ημικρανίας, με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα και στις δύο περιπτώσεις (βλέπε παράγραφο 4.4.1).
16. Παγκρεατίτιδα ή ιστορικό αυτής εφ' όσον σχετίζεται με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση του προϊόντος

#### 4.4.1 Προειδοποιήσεις

Λόγοι άμεσης διακοπής του Gracial:

1. Εμφάνιση για πρώτη φορά ή επιδείνωση πονοκεφάλων τύπου ημικρανίας ή αύξηση της συχνότητας ασυνήθιστα σοβαρών πονοκεφάλων.
2. Ξαφνικές διαταραχές της όρασης ή της ακοής ή άλλες διαταραχές της αντίληψης.
3. Πρώτα σημεία θρομβοφλεβίτιδας ή θρομβοεμβολικών συμπτωμάτων (π.χ. ασυνήθιστοι πόνοι ή οιδήματα στα πόδια, οξύς πόνος στο στήθος κατά την αναπνοή ή το βήχα χωρίς προφανή αιτία).
4. Αίσθημα πόνου και συμπίεσης στο στήθος.
5. Εξι εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη εγχείριση και κατά τη διάρκεια ακινησίας, π.χ. μετά από ατυχήματα, εγχείριση.
6. Εμφάνιση ίκτερου, ηπατίτιδας, κνησμού σε όλο το σώμα.
7. Αύξηση των επιληπτικών σπασμών.
8. Σημαντική άνοδος της πίεσης του αίματος.
9. Εκδήλωση βαρειάς κατάθλιψης.
10. Σοβαρός πόνος στην άνω κοιλία ή αύξηση του μεγέθους του ήπατος.

## 11. Εγκυμοσύνη.

Η Δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν αποτελεί αντένδειξη των συνδυασμένων αντισυλληπτικών, αν και η χρήση ορμονικού αντισυλληπτικού που περιέχει μόνο παρατεταμένης δράσης προγεστερινοειδές πρέπει να προτιμάται.

Επί παρουσίας των καταστάσεων και των παραγόντων κινδύνου που περιγράφονται πιο κάτω, τα οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων για κάθε χρήστρια ατομικά.

Το αν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα από του στόματος αντισυλληπτικό στις καταστάσεις αυτές, πρέπει να συζητηθεί με την γυναίκα πριν αυτή αποφασίσει να τα χρησιμοποιήσει.

Σε περίπτωση επιδείνωσης ή της πρώτης εμφάνισης οποιασδήποτε κατάστασης ή παράγοντα κινδύνου ενόσω η γυναίκα χρησιμοποιεί από του στόματος αντισυλληπτικά, πρέπει να συμβουλευτεί το γιατρό της. Ο γιατρός πρέπει τότε να αποφασίσει αν η χρήση τους πρέπει να διακοπεί.

### 1. Κυκλοφορικές διαταραχές

<sup>35</sup><sub>17</sub> Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν χαμηλής δόσης από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν κάνουν χρήση. Οι περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής που αντιστοιχούν σε γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν χαμηλής δόσης από του στόματος αντισυλληπτικά είναι 5-10 περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής ανά 100.000 γυναίκες-έτη. Ο πρόσθετος κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή είναι ιδιαίτερα αυξημένος κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης από του στόματος χαμηλής δόσης αντισυλληπτικού. Ο κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της κύησης υπολογίζεται σε 60 περιπτώσεις ανά 100.000 κυήσεις. Η φλεβική θρομβοεμβολή είναι θανατηφόρα σε 1-2 % των περιπτώσεων.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά με αιθινυλοιστραδιόλη (δόση των 30 μg στην πλειονότητά τους) και προγεστερόνη όπως η , δεσογεστρέλη, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή σε σύγκριση με τις γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που εμπεριέχουν λιγότερο από 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης και της προγεστερόνης λεβονογεστρέλη.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Στα προϊόντα αυτά τα οποία εμπεριέχουν αιθινυλοιστραδιόλη 30 μg σε συνδυασμό με δεσογεστρέλη ή γεστοδένη συγκριτικά με αυτά τα οποία εμπεριέχουν λιγότερο από 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης και λεβονογεστρέλης, ο σχετικός συνολικός κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή, υπολογίζεται να κυμαίνεται μεταξύ του 1,5 και 2,0. Οι περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής σε γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά λεβονογεστρέλης τα οποία εμπεριέχουν λιγότερο από 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης είναι περίπου 20 ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης. Για το Gracial η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 30-40 ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης: δηλαδή 10-20 πρόσθετες περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης. Ο αντίκτυπος του σχετικού κινδύνου στον αριθμό των πρόσθετων περιπτώσεων θα ήταν μεγαλύτερος σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης, όταν ο κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή είναι μεγαλύτερος.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Ο κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών παθήσεων αυξάνει με:

Ή Την ηλικία.

Ή Θετικό οικογενειακό ιστορικό (δηλ. φλεβική θρόμβωση στα αδέρφια ή στους γονείς σε σχετικά μικρή ηλικία). Εάν πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση, η γυναίκα

πρέπει να πάρει τη συμβουλή του γιατρού πριν αποφασίσει να κάνει χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών.

- Ή Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 Kg/m<sup>2</sup>).
- Ή Παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα, ή σοβαρό τραύμα. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών (σε περίπτωση προσχεδιασμένης χειρουργικής επέμβασης τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν) και η μη χρησιμοποίησή τους πριν περάσουν δύο εβδομάδες πλήρους επανακινητοποίησης.
- Ή Και πιθανόν με την επιτολής θρομβοφλεβίτιδα και τους κισσούς. Δεν υπάρχει συμφωνία για τον πιθανό ρόλο των κισσών και της επιτολής θρομβοφλεβίτιδας με την θρομβοεμβολική διεργασία στις φλέβες.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Γενικά η χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών είναι συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο οξείου έμφραγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, κίνδυνος ο οποίος επηρεάζεται και από την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, υψηλή αρτηριακή πίεση και ηλικία) (βλέπε παρακάτω). Αυτά τα περιστατικά συμβαίνουν σπανίως. Δεν έχει μελετηθεί πώς το Gracial μεταβάλλει τον κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Ο κίνδυνος για αρτηριακές θρομβοεμβολικές επιπλοκές αυξάνεται με:

- Ή Την ηλικία.
- Ή Το κάπνισμα (σε γυναίκες που καπνίζουν πολύ και αυξανόμενης της ηλικίας, ο κίνδυνος αυξάνει και ειδικά σε γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών).
- Ή Δυσλιποπρωτεϊναιμία.
- Ή Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 Kg/m<sup>2</sup>).
- Ή Υπέρταση.
- Ή Ημικρανία.
- Ή Βαλβιδοπάθεια της καρδιάς.
- Ή Κολπική μαρμαρυγή.
- Ή Θετικό οικογενειακό ιστορικό (δηλ. αρτηριακή θρόμβωση στα αδέρφια ή στους γονείς σε σχετικά μικρή ηλικία). Εάν πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση, η γυναίκα πρέπει να πάρει τη συμβουλή του γιατρού πριν αποφασίσει να κάνει χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Εξαιρετικά σπάνια, σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, έχει αναφερθεί θρόμβωση σε άλλα αιμοφόρα αγγεία π.χ. σε ηπατικές, μεσεντερικές, νεφρικές ή αμφιβληστροειδικές φλέβες και αρτηρίες. Δεν υπάρχει γενική παραδοχή για το εάν η συχνότητα τέτοιων περιστατικών είναι συνδεδεμένη με την χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Συμπτώματα φλεβικής ή αρτηριακής θρομβοεμβολής μπορεί να περιλαμβάνουν: ετερόπλευρο άλγος ή/και διόγκωση κάτω άκρων, ξαφνικό σοβαρό θωρακικό άλγος, ασχέτως εάν αντανακλά στο αριστερό άνω άκρο ξαφνική δύσπνοια, ξαφνική έναρξη βήχα, οποιαδήποτε ασυνήθιστη, σοβαρή και παρατεταμένη κεφαλαγία, ξαφνική τμηματική ή ολική απώλεια της όρασης, διπλωπία, ψεύδισμα λόγου ή αφασία, ζάλη, κατέρρευση με ή χωρίς εστιακούς σπασμούς, αδυναμία ή υπεραυξημένη αιμωδία που ξαφνικά επηρεάζει μία πλευρά ή ένα τμήμα του σώματος, κινητικές ενοχλήσεις, αξεία κοιλία. Η εμφάνιση ενός ή περισσότερων τέτοιων συμπτωμάτων είναι πιθανά λόγος για άμεση διακοπή της χρήσης του Gracial.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Άλλες καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες από το κυκλοφορικό

περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, τις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) και την δρεπανοκυττάρωση.

- <sup>35</sup><sub>17</sub> Αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής σε λεχιώδεις γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. (Για πληροφορίες σχετικά με την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό βλέπε παράγραφο 4.6).
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Αύξηση της συχνότητας ή έντασης της ημικρανίας, κατά τη λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και μπορεί να είναι λόγος για άμεση διακοπή της λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Βιοχημικοί παράγοντες ενδεικτικοί κληρονομικής ή επίκτητης προδιάθεσης για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση περιλαμβάνουν: αντοχή στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), υπερομοκυστεϊναιμία, έλλειψη αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικά λύκου).
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Όταν εξετάζεται ο λόγος κίνδυνος / όφελος από τη χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών, ο ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψιν του, ότι επαρκής θεραπεία μιας υφιστάμενης κατάστασης που ενοχοποιείται για θρόμβωση, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της θρόμβωσης και ότι ο κίνδυνος ο σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη είναι υψηλότερος με αυτόν που σχετίζεται με την χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.

## 2. Όγκοι

- <sup>35</sup><sub>17</sub> Επιδημιολογικές μελέτες, υποδεικνύουν ότι έχει βρεθεί περαιτέρω συνεισφορά στον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες επιμολυνθείσες από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV) οι οποίες ελάμβαναν για μεγάλο χρονικό διάστημα από του στόματος αντισυλληπτικά. Ωστόσο, υπάρχει ακόμα αβεβαιότητα σχετικά με τον βαθμό τον οποίο το εύρημα αυτό επηρεάζεται από συνυπάρχοντες παράγοντες (π.χ. αριθμός σεξουαλικών συντρόφων ή η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων φραγμού).
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Σε μετανάλυση 54 επιδημιολογικών μελετών, αναφέρεται ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR = 1.24) ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά. Η αύξηση του κινδύνου αυτού εξαφανίζεται σε διάστημα 10 ετών μετά την διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών είναι μικρός σε σχέση με τον ολικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Οι μελέτες αυτές δεν παρέχουν απόδειξη αιτιολογικής σχέσης. Η παρατηρούμενη αύξηση εμφάνισης καρκίνου του μαστού μπορεί να οφείλεται σε έγκαιρη διάγνωση στις χρήστριες των από του στόματος αντισυλληπτικών, στις βιολογικές δράσεις των αντισυλληπτικών ή στο συνδυασμό και των δύο.

Όταν γίνεται διάγνωση καρκίνου του μαστού σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών, αυτός είναι συνήθως λιγότερο κλινικά προχωρημένος από ότι καρκίνος που διαγιγνώσκεται σε γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ από του στόματος αντισυλληπτικά.

- <sup>35</sup><sub>17</sub> Σε σπάνιες περιπτώσεις, καλοήθεις όγκοι του ήπατος και ακόμα σπανιότερα κακοήθεις έχουν αναφερθεί σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, οι όγκοι αυτοί έχουν οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες. Πρέπει να εξετάζεται η ύπαρξη ηπατικού όγκου στη διαφορική διάγνωση όταν γυναίκες που παίρνουν από του στόματος αντισυλληπτικά εμφανίζουν πόνο στο πάνω μέρος της κοιλιάς, μεγέθυνση του ήπατος ή σημεία ενδοκοιλιακής αιμορραγίας.

### 3. Άλλες καταστάσεις

- <sup>35</sup><sub>17</sub> Γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαιμία ή οικογενειακό ιστορικό σε αυτή, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδος όταν χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Αν και μικρή αύξηση της πίεσης του αίματος έχει αναφερθεί σε γυναίκες που παίρνουν από του στόματος αντισυλληπτικά, κλινική συσχέτιση βρέθηκε πολύ σπάνια. Συσχέτιση χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών και κλινικής υπέρτασης δεν έχει τεκμηριωθεί. Εντούτοις εάν εμφανιστεί σημαντική υπέρταση που επιμένει κατά τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, είναι ορθό ο ιατρός να συστήσει διακοπή της λήψης τους και να θεραπεύσει την υπέρταση. Όπου θεωρείται σωστό, η χρήση αντισυλληπτικών μπορεί να ξαναρχίσει εάν η πίεση του αίματος επιστρέψει στις κανονικές τιμές με την βοήθεια αντιυπερτασικής θεραπείας.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Έχει αναφερθεί ότι οι ακόλουθες καταστάσεις επιδεινώνονται τόσο από την εγκυμοσύνη όσο και από την χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών αλλά απόδειξη αυτού του συσχετισμού για τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν είναι τεκμηριωμένη. Οι καταστάσεις αυτές είναι: ίκτερος και/ή κνησμός που σχετίζεται με την χολόσταση, σχηματισμός χολολίθων, πορφυρία, συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χορεία του Sydenham, έρπης των γεννητικών οργάνων, ωτοσκλήρυνση σχετιζόμενη με την απώλεια ακοής, (κληρονομικό) αγγειοοίδημα.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Οξείες ή χρόνιες διαταραχές των ηπατικών λειτουργιών μπορεί να απαιτούν διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών, μέχρι οι δείκτες των λειτουργιών να επιστρέψουν στο φυσιολογικό. Επανεμφάνιση χολοστατικού ικτέρου ο οποίος εμφανίστηκε κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης ή κατά τη χρήση ορμονών του φύλου απαιτεί διακοπή της λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Αν και τα από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν δράση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανοχή της γλυκόζης, δεν υπάρχει λόγος τροποποίησης των δόσεων ινσουλίνης σε χρήτριες από του στόματος αντισυλληπτικών. Εντούτοις διαβητικές γυναίκες πρέπει να βρίσκονται υπό παρακολούθηση όταν λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα έχει συσχετιστεί με την λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Χλόασμα παρατηρείται σποραδικά, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιστορικό χλοάσματος της εγκυμοσύνης. Γυναίκες με τάση για χλόασμα θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο ή την υπεριώδη ακτινοβολία για όσο χρονικό διάστημα παίρνουν ένα τέτοιο ιδιοσκεύασμα.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Το Gracial περιέχει < 100 mg λακτόζης ανά δισκίο. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτόζης Lapp ή με δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης οι οποίοι είναι σε διατροφή ελεύθερη από λακτόζη, θα πρέπει να υπολογίσουν αυτό το ποσό.
- <sup>35</sup><sub>17</sub> Γυναίκες με ιστορικό κλινικής κατάθλιψης, επιληψία, τετανία, σκλήρυνση κατά πλάκας, υπερασβεστιαϊμία και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να βρίσκονται υπό αυστηρή ιατρική παρακολούθηση.



<sup>35</sup><sub>17</sub> Το μέγεθος των ινομυωμάτων της μήτρας μπορεί να μεταβληθεί με τα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Όταν συμβουλευέστε την επιλογή των αντισυλληπτικών μεθόδων, πρέπει να λαμβάνετε υπόψη σας όλα τα παραπάνω.

#### 4.4.2 Ιατρικές Εξετάσεις/Παρακολούθηση

Πριν την έναρξη ή την επανέναρξη της χρήσης του Gracial ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου οικογενειακού ιστορικού) πρέπει να διενεργείται ενώ η πιθανότητα κύησης πρέπει να αποκλείεται. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελεγχθεί και εάν οι κλινικές ενδείξεις το υποδεικνύουν θα πρέπει να διενεργηθεί ιατρική εξέταση με γνώμονα τις αντενδείξεις (παράγραφος 4.3) και τις προειδοποιήσεις (παράγραφος 4.4). Η γυναίκα πρέπει να καθοδηγηθεί να διαβάσει προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήστη και να τηρήσει κατά γράμμα τις συμβουλές που της έχουν δοθεί. Η συχνότητα και η φύση περαιτέρω ελέγχων πρέπει να βασίζεται στην ισχύουσα κλινική πρακτική και να προσαρμόζεται σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά.

Οι γυναίκες πρέπει να πληροφορούνται ότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν προστατεύουν από το AIDS και από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους.

#### 4.4.3 Μειωμένη αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί στην περίπτωση π.χ. μη κανονικής λήψης των δισκίων (παράγραφος 4.2.3.), διαταραχών στο γαστρεντερικό σύστημα (παράγραφος 4.2.4.) ή συνοδού θεραπείας (παράγραφος 4.5).

Κατά την περίοδο λήψης του Gracial δεν πρέπει να λαμβάνονται φυτικά σκευάσματα τα οποία περιέχουν *Hypericum perforatum* (Υπερικό βαλσαμόχορτο / St. John's wort) εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μειωμένης συγκέντρωσης πλάσματος και της μειωμένης δράσης του Gracial (παράγραφος 4.5)

#### 4.4.4 Μειωμένος έλεγχος του κύκλου

Με όλα τα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι πιθανόν να εμφανιστούν ακανόνιστες αιμορραγίες (κηλιδώσεις ή ενδιάμεσες αιμορραγίες), ειδικά κατά τους πρώτους μήνες της χρήσης τους. Ως εκ τούτου η αξιολόγηση των ακανόνιστων αιμορραγιών έχει σημασία μετά από διάστημα προσαρμογής περίπου 3 κύκλων.

Εάν οι ανωμαλίες του κύκλου επιμένουν ή εμφανίστηκαν ενώ προηγουμένως υπήρχαν κανονικοί κύκλοι, τότε οι μη ορμονικές αιτίες πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν και να ληφθούν επαρκή διαγνωστικά μέτρα ώστε να αποκλειστεί πιθανότητα εγκυμοσύνης ή κακοήθειας. Για την διάγνωση ίσως χρειαστεί να γίνει απόξεση.

Σε μερικές γυναίκες είναι δυνατόν να μην εμφανιστεί αιμορραγία από διακοπή κατά τη διάρκεια του ελεύθερου δισκίων διαστήματος. Εάν το προϊόν λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2 είναι απίθανη η εμφάνιση εγκυμοσύνης. Εντούτοις εάν τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν έχουν ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες πριν την παράλειψη της πρώτης αιμορραγίας από διακοπή ή αν δεν έχουν εμφανιστεί δύο συνεχόμενες αιμορραγίες από διακοπή τότε πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης πριν συνεχιστεί η λήψη των αντισυλληπτικών.

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

#### 4.5.1 Αλληλεπιδράσεις

Αλληλεπιδράσεις των αντισυλληπτικών με άλλα φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία εκ διαφυγής και / ή σε αποτυχία της αντισυλληπτικής αγωγής. Οι παρακάτω αλληλεπιδράσεις έχουν

αναφερθεί στη βιβλιογραφία:

*Ηπατικός μεταβολισμός:* αλληλεπιδράσεις μπορεί να συμβούν με φάρμακα που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων και προκαλούν αυξημένη κάθαρση των ορμονών του φύλου (όπως οι υδαντοΐνες, τα βαρβιτουρικά, η πριμιδόνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριφαμπικίνη, η φαινυλβουταζόνη, , , και πιθανώς επίσης η οξυκαρβαζεπίνη, η τοπιραμάτη, η φελμπαμάτη, η ριτοναβίρη, η γκριζεοφουλβίνη και τα προϊόντα που περιέχουν *Hypericum perforatum* -Υπερικό βαλσαμόχορτο / St. John's wort-). Αυτά τα φάρμακα μπορούν να ελαττώσουν την αποτελεσματικότητα του Gracial. Γενικά, η βέλτιστη παραγωγή ενζύμων, η οποία και διατηρείται, παρατηρείται 2-3 εβδομάδες μετά την διακοπή της θεραπευτικής αγωγής με Gracial.

Αποτυχημένη αντισύλληψη έχει επίσης αναφερθεί σε περιπτώσεις παράλληλης χρήσης με αντιβιοτικά όπως η αμπικιλίνη και οι τετρακυκλίνες. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα.

Οι γυναίκες που λαμβάνουν οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούν προσωρινά μια μέθοδο φραγμού επιπρόσθετα του από του στόματος αντισυλληπτικού. Οι γυναίκες που λαμβάνουν επαγωγείς των ενζύμων, πρέπει να χρησιμοποιούν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της παράλληλης χορήγησης του φαρμάκου καθώς και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή του. Σε περίπτωση θεραπείας μεγάλης διάρκειας με μικροσωμιακά σκευάσματα επαγωγής ενζύμων, μία άλλη μέθοδος αντισύλληψης πρέπει να ληφθεί υπόψη. Οι γυναίκες που λαμβάνουν αντιβιοτικά ευρέος φάσματος (με εξαίρεση τη ριφαμπικίνη και τη γκριζεοφουλβίνη), τα οποία επάγουν τα μικροσωμιακά ένζυμα, πρέπει να χρησιμοποιούν μια μέθοδο φραγμού έως και 7 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Στην περίπτωση της ριφαμπικίνης οι πρόσθετες αντισυλληπτικές προφυλάξεις θα πρέπει να συνεχιστούν 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της χορήγησής της, ακόμα και εάν χορηγήθηκε για μικρό χρονικό διάστημα.

Εάν το χρονικό διάστημα κατά το οποίο χρησιμοποιείται η μέθοδος φραγμού τυγχάνει να πύπτει μετά το τέλος λήψης των δισκίων του από του στόματος αντισυλληπτικού, πρέπει να ξεκινήσει η χρήση της επόμενης συσκευασίας του από του στόματος αντισυλληπτικού παρακάμπτοντας τη συνήθη μεσολάβηση του διαστήματος χωρίς λήψη δισκίων.

Η ανάγκη των αντιδιαβητικών από το στόμα ή της ινσουλίνης μπορεί να μεταβληθεί ως αποτέλεσμα της επίδρασης στην ανοχή της γλυκόζης.

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό και άλλων φαρμάκων. Επομένως, οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα και στους ιστούς πιθανώς είτε να αυξηθούν (π.χ. η κυκλοσπορίνη) είτε να μειωθούν (π.χ. η λαμοτριγίνη).

#### 4.5.2 Εργαστηριακές Εξετάσεις

Η χρήση των αντισυλληπτικών από το στόμα μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών παραμέτρων του ήπατος, του θυρεοειδούς, τη λειτουργία των νεφρών και επινεφριδίων, τα επίπεδα πλάσματος των πρωτεϊνών-φορέων ορμονών και των κλασμάτων λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών, τις παραμέτρους μεταβολισμού των υδατανθράκων και τους παράγοντες πήξης του αίματος και της ινωδόλυσης. Οι αλλαγές γενικά παραμένουν μέσα στις φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές.

Συνεπώς, το προσωπικό των εργαστηρίων πρέπει να είναι ενημερωμένο σχετικά με τη χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα όταν διενεργούνται εργαστηριακές αναλύσεις.

Η δραστηριότητα των αντισυλληπτικών μειώνεται όταν χορηγούνται συγχρόνως με σουλφοναμίδια, νιτροφουραντοΐνη, αναλγητικά, ηρεμιστικά και με σκευάσματα κατά της ημικρανίας. Τα αντισυλληπτικά μπορεί να επηρεάσουν την υποπροθρομβιναιμική δράση των από του στόματος αντιπηκτικών και τη δραστηριότητα των σπασμολυτικών, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, αντιϋπερτασικών (π.χ. γουανεθιδίνη) και υπογλυκαιμικών (π.χ. τολβουταμίδη).

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Τα αντισυλληπτικά από το στόμα αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Εάν επέλθει κύηση κατά τη διάρκεια της χρήσης αντισυλληπτικών από το στόμα, θα πρέπει αυτά να διακοπούν αμέσως. Ωστόσο, οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν δείξει κάποιο αυξημένο κίνδυνο ατελών γεννήσεων σε παιδιά που γεννήθηκαν από γυναίκες που χρησιμοποιούσαν από του στόματος αντισυλληπτικά πριν την εγκυμοσύνη ούτε παρατηρήθηκαν τερατογενετικές επιδράσεις όταν τα από του στόματος αντισυλληπτικά ελαμβάνοντο από αμέλεια σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης.

Η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της γαλουχίας μπορεί να επιφέρει ελάττωση του όγκου γάλακτος που παράγεται και αλλαγή της σύνθεσής του. Ως εκ τούτου, η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών πρέπει γενικά να μη συνιστάται έως ότου ολοκληρώσει η θηλάζουσα μητέρα τον απογαλακτισμό του παιδιού της. Ελάχιστες ποσότητες των δραστικών ουσιών και / ή των μεταβολιτών τους πιθανώς να απεκκρίνονται στο γάλα αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι αυτό επηρεάζει αρνητικά την υγεία του βρέφους.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά, πιθανές σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί σε χρήτριες του Gracial ή που σχετίζονται με τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών καταγράφονται στον πίνακα παρακάτω<sup>1</sup>:

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συνήθεις (> 1/100)	Ασυνήθεις > 1/1000 και < 1/100	Σπάνιες (< 1/1000)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Κατακράτηση υγρών	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Καταθλιπτική διάθεση, μεταβαλλόμενη διάθεση	Γενετήσια ορμή μειωμένη	Γενετήσια ορμή αυξημένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές			Δυσανεξία των φακών επαφής
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, κοιλιακό άλγος	Έμετος, διάρροια,	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, κνίδωση	Οζώδες ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	Μαστοδυνία, ευαισθησία μαστού	Διόγκωση μαστού	Κολπικό έκκριμα, έκκριση μαστού
Έρευνες	Σωματικό βάρος αυξημένο		Σωματικό βάρος μειωμένο

<sup>1</sup> Έχουν καταχωρηθεί οι πιο κατάλληλοι όροι κατά MedDRA (έκδοση 11.0) για να περιγράψουν μια κύρια ανεπιθύμητη

ενέργεια. Συνώνυμα ή σχετικές καταστάσεις δεν καταχωρούνται, αλλά θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπ' όψη.

Ένας αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά οι οποίες σχολιάζονται λεπτομερειακά στην παράγραφο 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση του προϊόντος». Αυτές περιλαμβάνουν φλεβικές και αρτηριακές θρομβοεμβολικές διαταραχές, αρτηριακή υπέρταση, όγκους ορμονικής εξάρτησης (π.χ. ηπατικούς όγκους, καρκίνο του μαστού), χλόασμα.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν αναφορές για σοβαρές επιδράσεις από υπερδοσολόγηση. Η υπερδοσολογία στις γυναίκες μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως: ναυτία, έμετο και στα νεαρά κορίτσια ελαφρά κοιλιακή αιμορραγία. Από την κατάποση μεγάλων ποσοτήτων αντισυλληπτικών από παιδιά, δεν έχουν αναφερθεί σοβαρά αποτελέσματα νόσησης. Δεν υπάρχουν αντίδοτα και η περαιτέρω αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική.

### 5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ATC ταξινόμηση G03A B05

Το Gracial είναι ένα συμφασικό αντισυλληπτικό ιδιοσκεύασμα χορηγούμενο από το στόμα που περιέχει σαν δραστικές ουσίες το οιστρογόνο ethinylestradiol και το προγεστερονοειδές Desogestrel. Το συμφασικό σχήμα περιλαμβάνει μια ακολουθία φάσης με μικρή αυξανόμενη δόση προγεστερονοειδούς, ενώ συγχρόνως η δόση του οιστρογόνου ελαττώνεται. Με αυτό το συμφασικό σχήμα ο έλεγχος του κύκλου βελτιώνεται σε σύγκριση με τα μονοφασικά αντισυλληπτικά δισκία, ενώ διατηρείται η υψηλή του αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα.

Η αντισυλληπτική δράση των από του στόματος δισκίων βασίζεται στην αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων εκ των οποίων οι πλέον σημαντικοί είναι η αναστολή της ωορρηξίας και οι αλλαγές των τραχηλικών εκκρίσεων. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά εκτός της κύριας δράσης τους, έχουν πολλές ευνοϊκές ιδιότητες, οι οποίες σε συνδυασμό με τις αρνητικές ιδιότητές τους (βλέπε προειδοποιήσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες), πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν πριν επιλεγεί η μέθοδος ελέγχου των γεννήσεων. Ο κύκλος είναι περισσότερο κανονικός και η περίοδος είναι συχνά λιγότερο επώδυνη και με λιγότερο αίμα. Το τελευταίο μπορεί να μειώσει τη πιθανότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας. Εκτός από αυτό, υπάρχουν αποδείξεις μειωμένου καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Επιπλέον, με τα υψηλότερης περιεκτικότητας σε ορμόνες από του στόματος αντισυλληπτικά (50 μg αιθινυλοιστραδιόλης), υπάρχει ένδειξη μειωμένου κινδύνου καλοήθων παθήσεων του στήθους, κύστεων των ωοθηκών, πνευλικών φλεγμονών, έκτοπων κυήσεων και καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Αν αυτό ισχύει και για τα χαμηλής δόσης από του στόματος αντισυλληπτικά παραμένει να επιβεβαιωθεί.

#### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

##### Desogestrel

Απορρόφηση: Μετά την χορήγηση της DSG αυτή απορροφάται γρήγορα και ολικά και μετατρέπεται σε etonogestrel. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, επιτυγχάνονται μετά 1.5 ώρα. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 62-81%.

Κατανομή: Η etonogestrel δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως SHBG και αλβουμίνη. Μόνο 2-4% της ολικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα υπάρχει σαν ελεύθερο στεροειδές, ενώ 40-70% είναι δεσμευμένο από την SHBG. Η προκαλούμενη από την

αιθινυλοιστραδιόλη αύξηση της SHBG, επηρεάζει την κατανομή στις πρωτεΐνες του πλάσματος προκαλώντας αύξηση του κλάσματος που είναι δεσμευμένο από την SHBG και μείωση του κλάσματος που είναι δεσμευμένο από τις αλβουμίνες. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της δεσογεστρέλης είναι 1.5 l/kg.

**Μεταβολισμός:** Η etonogestrel μεταβολίζεται τελείως μέσω των γνωστών μεταβολικών οδών για τα στεροειδή. Ο ρυθμός κάθαρσης εξαιτίας του μεταβολισμού είναι περίπου 2 ml/min/kg. Δεν έχει βρεθεί αλληλεπίδραση από την συγχωρηγούμενη αιθινυλοιστραδιόλη.

**Αποβολή:** Τα επίπεδα της etonogestrel στο πλάσμα μειώνονται σε δύο φάσεις. Η τελική φάση χαρακτηρίζεται από χρόνο μισής ζωής περίπου 30 ωρών. Η DSG και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται από τα ούρα και τη χολή σε αναλογία 6 : 4.

**Σταθερά επίπεδα:** Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της etonogestrel επηρεάζονται από τα επίπεδα της SHBG τα οποία τριπλασιάζονται από την αιθινυλοιστραδιόλη. Μετά από καθημερινή χορήγηση τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό αυξάνονται περίπου 2-3 φορές και φθάνουν σε σταθερά επίπεδα στο δεύτερο μισό του κύκλου.

### **Ethinylestradiol**

**Απορρόφηση:** Η ΕΕ όταν χορηγείται από στο στόμα απορροφάται γρήγορα και ολικά. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, επιτυγχάνονται μέσα σε 1 - 2 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ΕΕ, λόγω της σύζευξης της και του μεταβολισμού της κατά την πρώτη δίοδο είναι περίπου 60%.

**Κατανομή:** Η ΕΕ δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό αλλά όχι ειδικά από την αλβουμίνη, σε ποσοστό περίπου 98.5% και προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της SHBG στο πλάσμα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι περίπου 5 l/kg.

**Μεταβολισμός:** Η ΕΕ υπόκειται σε σύζευξη στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και στο ήπαρ. Η ΕΕ αρχικά μεταβολίζεται μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης σχηματίζοντας μία ποικιλία υδροξυλιωμένων και μεθυλιωμένων μεταβολιτών οι οποίοι υπάρχουν τόσο σαν ελεύθεροι μεταβολίτες όσο και συνεχόμενοι με γλυκουρονίδια και θειικά άλατα. Ο ρυθμός κάθαρσης είναι περίπου 5 ml/min/kg.

**Αποβολή:** Τα επίπεδα της ΕΕ στο πλάσμα μειώνονται σε δύο διαθέσιμες φάσεις. Η τελική φάση χαρακτηρίζεται από χρόνο μισής ζωής περίπου 24 ωρών. Μη μεταβολισμένο φάρμακο δεν απεκκρίνεται. Οι μεταβολίτες της ΕΕ αποβάλλονται από τα ούρα και τη χολή σε αναλογία 4 : 6. Ο χρόνος μισής ζωής της αποβολής των μεταβολιτών είναι περίπου μία ημέρα.

**Σταθερά επίπεδα :** Σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες οπότε και τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα είναι υψηλότερα κατά 30-40% σε σύγκριση με την χορήγηση μίας μόνο δόσης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, όταν η από του στόματος λήψη συδρασμένων αντισυλληπτικών γίνεται σύμφωνα με τις υποδείξεις. Αυτό βασίζεται σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Εν τούτοις πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι τα στεροειδή του φύλου μπορεί να προάγουν την αύξηση ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

## **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Έκδοχα**

Τα έκδοχα που περιέχονται στο Gracial είναι :

#### Μπλε δισκία

silica colloidal anhydrous  
lactose monohydrate  
potato starch  
povidone  
stearic acid  
all-*rac*-alpha tocopherol  
indigo carmine (E132)

#### Λευκά δισκία

silica colloidal anhydrous  
lactose monohydrate  
potato starch  
povidone  
stearic acid  
all-*rac*-alpha tocopherol

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις στην αποθήκευση**

Το Gracial πρέπει να αποθηκεύεται σε σκοτεινό και ξηρό μέρος και σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 30 °C. Μη καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη PVC/αλουμινίου, η οποία είναι συσκευασμένη σε φακελίσκο αλουμινίου.  
Συσκευασία: 22, 3 x 22 και 6 x 22 δισκία.  
Κάθε κυψέλη περιέχει 22 δισκία (7 μπλε και 15 λευκά) έκαστη.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού/απόρριψης**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.

### **6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

NV Organon Oss, Holland, KLOOSTERSTRAAT 6, Postbus 20, 5340, BH Oss, ΟΛΛΑΝΔΙΑ

## **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

58016/5-12-2007

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
01-02-1991 / 6-2-2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**