

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHU LÉČIVÝCH LÁTEK V LÉČIVÉM
PŘÍPRAVKU, ZPŮSOBU PODÁNÍ, PŘIHLAŠOVATELŮ, DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</u>	<u>PŘIHLAŠOVATEL</u>	<u>OBCHODNÍ NÁZEV</u>	<u>OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK</u>	<u>LÉKOVÁ FORMA</u>	<u>ZPŮSOB PODÁNÍ</u>
Rakousko	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Belgie		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Německo		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Řecko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Irsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Itálie		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Lucembursko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Norsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Portugalsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Švédsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání
Spojené království		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Potahované tablety	Perorální podání

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY PŘEDLOŽENÉ EMEA

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ RIGEVIDONU (viz Příloha I)

Neadekvátní vystavení působení účinných látek kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) může vést k terapeutickému selhání, tj. graviditě, jež má velký dopad na lidský život. Neadekvátní vystavení působení by mohlo rovněž vést k narušení kontroly cyklu a zvýšení výskytu silného krvácení, což může mít vliv na complianci a vést k ukončení užívání COC.

Dostupná literatura však naznačuje, že účinky ovlivňující funkci vaječnicků a děložní sliznice se objevují při podstatně nižších dávkách, než s jakými se setkáváme u momentálně schválených COC a nepodporuje názor, že COC obecně mají úzké terapeutické rozpětí pokud jde o parametry účinnosti/bezpečnosti. Navíc u přípravků, které jsou momentálně v prodeji, byla prokázána vysoká kontraceptivní účinnost s nižšími dávkami než jaké nalezneme u Rigevidonu a vysoká kontraceptivní účinnost byla také prokázána u metod používajících pouze progestogen s podstatně nižšími dávkami než jaké byly nalezeny u COC.

Vzhledem k farmakokinetice COC obecně vykazují vysokou různorodost. Intraindividuální a interindividuální variabilita ve farmakokinetice COC je velmi výrazná. Z farmakokinetického hlediska tudíž neexistuje žádný podklad pro konstatování, že by COC jako je Rigevidon mělo být zařazeno mezi přípravky s úzkým terapeutickým indexem. V případě Rigevidonu se proto považuje za odpovídající současný požadavek týkající se bioekvivalence, tj. prokázání hodnoty bioekvivalence v rozmezí 80 – 125 %, jehož prostřednictvím se dostatečně prokáže, že je z hlediska míry a rozsahu absorpce v zásadě obdobným přípravkem.

Na základě nálezu, že:

- byla prokázána adekvátní kontraceptivní účinnost u COC obsahujících dokonce nižší dávky než obsahuje Revigedon a u výlučně na progestogenu založených přípravků s nižšími dávkami,
- přítomnost Rigevidonu na trhu v některých členských státech neprovází žádné signály týkající se nedostatečné účinnosti či bezpečnosti,
- navzdory velkým interindividuálním a intraindividuálním rozdílům v plasmatických koncentracích steroidů je u COC s 0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu trvale prokazována vysoká kontraceptivní účinnost,
- existuje pouze slabý vztah mezi plasmatickými hladinami steroidů a kontraceptivní účinností,
- farmakokinetiky progestogenů a EE adekvátně neodrážejí bezpečnostní parametry jako jsou endometriální krvácení nebo běžné nežádoucí účinky ani vzácně se vyskytující účinky jako je riziko tromboembolické choroby,
- neexistují žádné bezpečnostní otázky, které by COC s 0,03 mg ethinyloestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu řadily do kategorie léčiv s úzkým terapeutickým indexem.

Závěr zní, že studie bioekvivalence s užšími limity přijetí by nepřispěly ke schopnosti extrapolovat údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u Rigevidonu. Současný požadavek ohledně bioekvivalence, tj. prokázání hodnoty bioekvivalence v rozmezí 80 – 125 %, se tudíž v případě Rigevidonu považuje za odpovídající.

CHMP proto usuzuje, že pro udělení Rozhodnutí o registraci pro přípravek Rigevidon neexistují žádné námitky.

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku (SPC) tvořil přílohu rozhodnutí Komise o článku 29 týkajícího se předložení návrhu pro léčivé přípravky obsahující levonorgestrel a ethinylestradiolu. V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komise přijme rozhodnutí, aktualizují příslušné orgány členských států informaci o přípravku dle požadavků. Proto se tento SPC nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rigevidon, obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 150 µg levonorgestrelu a 30µg ethinylestradiolu.
Pomocné látky viz 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta
Bílé, dvojjvýpuklé, okrouhlé tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Orální antikoncepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Jak se Rigevidon užívá?

Tablety je nutno užívat v pořadí uvedeném na blistru, a to každý den přibližně ve stejnou dobu.

Užívá se jedna tableta denně po 21 po sobě jdoucích dní. Další blistr pak vždy začnete užívat po sedmidenní přestávce, během níž obvykle proběhne menstruace. Krvácení obvykle začne 2. nebo 3. den po užití poslední tablety a může pokračovat i poté, co žena začne užívat nový blistr.

Jak začít Rigevidon užívat

Pokud v měsíci předcházejícím nasazení přípravku nebyla používána žádná hormonální antikoncepce.

S užíváním je vhodné začít v 1. den normálního menstruačního cyklu (tedy v první den, kdy se objeví krvácení). S užíváním tablet lze začít i v 2.-5. den, ale pak během prvního cyklu doporučujeme po prvních 7 dní současně používat některou bariérovou antikoncepční metodu.

Přechod z jiného typu kombinované hormonální antikoncepce (kombinované orální pilulky, vaginální kroužek či náplast):

Žena má začít Rigevidon užívat v den po použití poslední aktivní pilulky z předchozího blistru antikoncepčních pilulek (či po odstranění vaginálního kroužku resp. náplasti), ale nejpozději den po skončení týdenní přestávky (či týdenního užívání placeba) v užívání tablet, kroužku nebo náplasti předchozího antikoncepčního přípravku.

Přechod z ryze gestagenové metody (pouze gestagen či minipilulky, injekce, implantát)

Žena může z čistě gestagenových pilulek přejít kdykoli (z implantátu pak v den jeho odstranění či z injekcí v den, kdy měla být podána další injekce). Ve všech těchto případech je vhodné ženě doporučit současně použití některé bariérové antikoncepční metody po prvních 7 dní po počátku užívání tablet.

Po potratu v prvním trimestru

Žena může začít s užíváním tablet ihned. V tom případě nemusí používat žádnou další antikoncepci.

Po porodu či potratu ve 2. trimestru

U kojících žen – viz bod 4.6.

Ženě je třeba doporučit, aby začala přípravek užívat v 21.-28. den po porodu či potratu ve 2. trimestru, protože v poporodním období hrozí zvýšené riziko tromboembolických poruch. Pokud žena s užíváním začne později, je třeba během prvních 7 dní současné použití některé bariérové antikoncepční metody. Pokud už však došlo ke styku, je před začátkem užívání nutno vyloučit těhotenství, nebo vyčkat na první menstruaci.

Opomenutí při užívání tablet

Pokud si žena vezme zapomenutou tabletu do 12 hodin po plánovaném užití, nedojde ke snížení antikoncepční ochrany. Pak je nutné vzít si tabletu co nejdříve, a zbývající tablety užít jako obvykle.

Pokud zpoždění překročí 12 hodin, antikoncepční ochrana může být oslabena. Nedobrané tablety je vhodné užívat podle dvou základních pravidel:

1. Přestávka v užívání tablet by nikdy neměla překročit 7 dní.
2. K dosažení suprese osy hypotalamus - hypofýza - vaječníky je nutné brát tablety nepřerušeně sedm dní po sobě.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení

1. týden

Žena si vezme poslední vynechanou tabletu co nejdříve, dokonce i kdyby si tak měla vzít 2 tablety současně. Poté dále užívá tablety v obvyklou dobu. Současně by měla používat bariérovou antikoncepční metodu, například kondom, a to po následujících 7 dní. Pokud během předchozích 7 dní došlo ke styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více žena zapomene užít tablet, a čím blíže je toto opomenutí před obvyklou dobou bez užívání tablet, tím větší je riziko těhotenství.

2. týden

Žena si vezme poslední vynechanou tabletu co nejdříve, dokonce i kdyby si tak měla vzít 2 tablety současně. Poté dále užívá tablety v obvyklou dobu. Pokud byly během 7 dní předcházejících opomenutí tablety užívány správně, není nutno podnikat další antikoncepční opatření. Pokud nikoli, či pokud došlo k opomenutí více než 1 tablety, doporučuje se použití další antikoncepční metody, a to po sedm dní.

3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu období bez užívání tablet hrozí selhání antikoncepce. Snížení antikoncepční ochrany však lze zabránit úpravou užívání tablet. Při použití jedné z následujících dvou metod proto není nutné používat další antikoncepční opatření, pokud byly během předchozích 7 dní před opomenutím správně užity všechny ostatní tablety. Pokud nikoli, doporučuje se ženě použít první ze dvou uvedených metod a zároveň použití další antikoncepční metody, a to po následujících 7 dní.

1. Žena si vezme poslední vynechanou tabletu co nejdříve, dokonce i kdyby si tak měla vzít 2 tablety současně. Měla by tedy pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu. Tablety z dalšího blistru je vhodné začít brát ihned po spotřebování tablet ze současného, takže přípravek mezi blistry nebude vysazen. Krvácení před dobráním tablet z druhého blistru je nepravděpodobné, může však dojít ke špinění či intermenstruačnímu krvácení ve dnech, kdy žena tablety užívá.
2. Ženě lze také doporučit, aby přestala tablety ze současného blistru užívat. V tom případě by měla tablety vysadit až na 7 dní, včetně dní, kdy je zapoměla užívat, a pak pokračovat s novým blistrem.

Pokud žena zapomněla několik tablet užít a během prvního pravidelně plánovaného období vysazení nedojde ke krvácení, mohlo dojít k otěhotnění.

Informace pro případ zvracení a průjmu

Pokud dojde ke zvracení do 3-4 hodin po užití tablety, nemusí být zcela absorbována. V tom případě doporučujeme dodržet postup při opomenutí tablet popsany výše. Průjem může snížit účinnost přípravku tím, že zabrání jeho úplné absorpci. Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, měla by si vzít potřebné tablety navíc z jiného blistru.

Jak oddálit či posunout periodu:

Pokud žena potřebuje periodu oddálit, musí po spotřebování poslední tablety v současném balení pokračovat v užívání Rigevidonu z dalšího blistru bez vysazení. Oddálení periody lze zajistit na období dlouhé podle potřeby - až do vypočtení tablet z druhého blistru. Během prodloužení současného období může dojít ke špinění či intermenstruačnímu krvácení. Pravidelné užívání Rigevidonu je pak třeba obnovit po obvyklém sedmidenním vysazení.

Potřebuje-li žena posunout periodu na jiné dny v týdnu, může zkrátit neblížejší období vysazení o tolik dní, kolik je potřeba. Čím kratší interval, tím větší riziko, že neproběhne pravidelné krvácení a může dojít ke špinění či intermenstruačnímu krvácení během užívání tablet z druhého blistru (k tomu může dojít i při oddálení periody). Je nutné ženě zdůraznit, že období vysazení nelze prodlužovat.

4.3 Kontraindikace

Kombinované antikoncepční přípravky se za níže uvedených stavů nesmějí užívat. Pokud k takové situaci poprvé dojde během užívání orální antikoncepce, je tuto antikoncepci nutno ihned vysadit:

- Žilní tromboembolie či její výskyt v anamnéze (hluboká žilní trombóza, plicní embolie), ať už s rizikovými faktory či bez nich (viz bod 4.4)
- Arteriální tromboembolie či její výskyt v anamnéze, zvláště infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody (viz bod 4.4)
- Závažné rizikové faktory napomáhající žilní či arteriální trombóze, (viz bod 4.4)
- Předchozí příznaky trombózy (například přechodná mozková ischemie, angina pectoris)
- Těhotenství či podezření na něj (viz bod 4.6)
- Kardiovaskulární poruchy, tedy srdeční choroby, valvulopatie, poruchy rytmu
- Těžká hypertenze
- Diabetes komplikovaný mikro či makro angiopatií
- Oční poruchy cévního původu
- Maligní tumor prsu
- Maligní endometriální či jiné tumory, u nichž je známa či předpokládána estrogen-dependentní neoplastická porucha
- Závažné či nedávné jaterní poruchy, po nichž se hodnoty testů jaterní funkce nevrátily k normálu
- Současné či dřívější benigní či maligní tumory jater
- Nediagnostikované vaginální krvácení
- Migréna s fokálními neurologickými příznaky
- Hypersensitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Posouzení a vyšetření před začátkem užívání kombinované orální antikoncepce

Před zahájením či pokračováním v přerušené léčbě orálními antikoncepčními přípravky je nutno zjistit komplexní osobní a rodinnou anamnézu a provést klinické vyšetření v souladu s body Kontraindikace (viz bod 4.3) a Varování (v tomto bodě). To je během užívání orální antikoncepce vhodné opakovat přinejmenším jednou ročně. Pravidelné lékařské hodnocení je důležité také proto, že se kontraindikované stavy (například přechodná mozková ischemie) či rizikové faktory (například dědičné žilní či arteriální trombotické poruchy) mohou poprvé

projevit až během užívání orální antikoncepce. Četnost a povahu takového hodnocení je třeba upravit podle konkrétní pacientky, obecně je však vhodné vyšetření krevního tlaku, prsů, břicha a břišních orgánů, včetně cytologie cervixu a relevantních laboratorních testů.

Varování

Informujte ženy, že orální antikoncepční přípravky nechrání proti nákaze virem HIV (chorobě AIDS) ani jinými sexuálně přenosnými infekcemi (SPI). Pokud hrozí nakažení SPI či HIV, doporučujeme správné a konzistentní použití kondomu, a to buď samotného či v kombinaci s další antikoncepční metodou.

Kouření cigaret zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních účinků orální antikoncepce. Toto riziko se zvyšuje s věkem a intenzitou kouření a je zvláště výrazné u žen starších 35 let. Všem ženám užívajícím orální antikoncepční prostředky je vhodné důrazně doporučit, aby nekouřily. U kuřáček starších 35 let zvažte použití jiné metody antikoncepce.

Pokud se u kterékoli z žen vyskytne některý z rizikových faktorů uvedených níže, zvažte v konkrétním případě přínos kombinované orální antikoncepce v porovnání s možným rizikem a prodiskutujte jej s pacientkou, než začne tuto metodu používat. Ženě doporučte, aby v případě zhoršení, exacerbace či prvního výskytu jakékoli z těchto stavů či rizikových faktorů navštívila svého lékaře. Lékař musí poté rozhodnout, zda užívání orální antikoncepce ukončit.

1. Poruchy krevního oběhu

Epidemiologické studie signalizují vztah mezi užíváním orální antikoncepce a zvýšeným rizikem arteriální a žilní trombózy a tromboembolických poruch, například infarktu, mozkových cévních příhod, hluboké žilní trombózy a embolických plicních poruch.

Užívání přípravku je nutno okamžitě přerušit, pokud se objeví příznaky naznačující hrozící komplikace: Závažné a abnormální bolesti hlavy, poruchy vidění, zvýšený krevní tlak, klinické známky hluboké žilní trombózy a embolických plicních poruch.

Žilní tromboembolie, která se projevuje jako hluboká žilní trombóza popř. plicní embolie, se může vyskytnout při užívání jakékoli orální antikoncepce. Přibližný výskyt žilní tromboembolie u uživatelů orální antikoncepce s nízkým obsahem estrogenu (méně než 50 mikrogramů ethinylestradiolu) je až 4 na 10000 žen užívajících(přípravek po 1 rok) v porovnání s 0,5-1 na 10000 žen, které tuto antikoncepci neužívají. Výskyt žilní tromboembolie v době užívání orální antikoncepce je však mnohem nižší než výskyt tohoto problému související s těhotenstvím (tj. 6 na 10000 žen za 1 rok).

Výskyt trombózy v jiných cévách, tj. jaterních, mesenterálních, ledvinových či retinálních žilách a arteriích, je u uživatelů orální antikoncepce uváděn jen velmi vzácně. Není dosud zřejmé, zda výskyt těchto případů souvisí s použitím orální antikoncepce.

Riziko rozvoje tromboembolie (žilní popř. arteriální) stoupá s následujícími faktory:

- Věk.
- Kouření (ženy starší 35 let je vhodné varovat, aby při užívání kombinované orální antikoncepce nekouřily).
- Dědičné predispozice (například žilní či arteriální tromboembolie u sourozenců či rodičů v relativně mladém věku). V případě podezření na dědičné predispozice doporučte ženě - než se rozhodne orální antikoncepci používat - návštěvu specialisty.
- Obezita (index BMI nad 30 kg/m²).
- Dyslipoproteinémie.
- Hypertenze.
- Porucha funkce chlopně.
- Fibrilace síní.

- Dlouhodobá imobilizace, velká operace, operace dolních končetin či rozsáhlé poranění. V takových případech doporučujeme užívání orální antikoncepce přerušit (v případě plánované operace přinejmenším 4 týdny před zákrokem) a pokračovat nejdříve 2 týdny po úplné remobilizaci.

Není dosud zřejmé, zda u žilní tromboembolie mají nějaký vliv křečové žíly a povrchová tromboflebitida.

Vezměte v úvahu také zvýšené riziko tromboembolie během poporodního období (další informace viz bod 4.6).

Další lékařské stavy, které podle dostupných informací souvisejí s oběhovými poruchami jsou mj. diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba či colitis ulcerosa) a srpkovitá anémie.

Pokud při užívání orální antikoncepce dojde k nárůstu četnosti či závažnosti migrén (které mohou být prodromy postižení mozkových cév), zvažte okamžité vysazení orální antikoncepce.

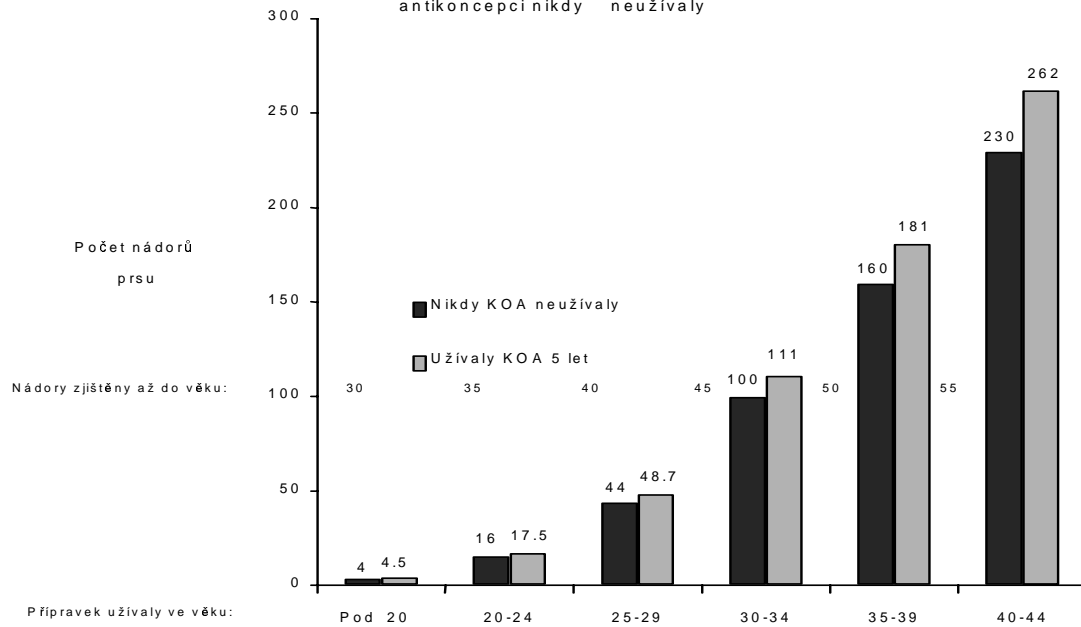
Mezi biochemické faktory naznačující dědičnou získanou predispozici k trombóze patří rezistence na aktivovaný protein C (APC-R), hyperhomocysteinémie, deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S, protilátky proti fosfolipidům (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulant).

2. Tumory:

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko rakoviny děložního krčku u žen, které dlouhodobě užívaly orální antikoncepci, není však jasné, do jaké míry může být tento jev ovlivněn sexuální chováním a jinými faktory, například virem HPV (lidský papillomavirus).

Metaanalýza 54 epidemiologických studií prokázala, že ženy užívající kombinovanou orální antikoncepci vykazaly mírně zvýšené relativní riziko (RR=1,24) diagnostikovaného nádoru prsu. Toto zvýšené rizik postupně klesalo během 10 let po ukončení užívání orální antikoncepce. Vzhledem k tomu, že je nádor prsu u žen mladších 40 let vzácností, nárůst počtu diagnostikovaných případů u současných a bývalých uživatelék orální antikoncepce je malý v porovnání s rizikem tohoto onemocnění během celého života.

Odhadované kumulativní počty nádorů prsu na 10000 žen diagnostikovaných během 5 let užívání komb. orální antikoncepce (KOA) a až 10 let po jeho ukončení, vs. počty nádorů u 10 000 žen, které tuto antikoncepci nikdy neužívaly



Tyto studie nepřinášejí důkaz o příčinném vztahu. Zjištěný rizikový trend může být způsoben časnějším diagnostikou nádoru u uživatelek orální antikoncepce, biologickými účinky antikoncepce či kombinací obou faktorů. Diagnostikované nádory prsu uživatelek orální antikoncepce byly klinicky spíše méně rozvinuté - v porovnání s případy u žen, které tyto přípravky neužívaly.

U uživatelek kombinované orální antikoncepce byly hlášeny benigní a maligní tumory jater. Tyto tumory v ojedinělých případech vedly k životu nebezpečnému nitrobřišnímu krvácení. Nádor jater je možnou diferenciální diagnózou, pokud si žena užívající orální antikoncepci stěžuje na těžké bolesti v horní části břicha, pokud dojde k hepatomegalii, či pokud se objevily známky nitrobřišního krvácení.

3. Ostatní stavy

Ženy s projevem či rodinou anamnézou hypertriglyceridémie mohou mít při užívání orální antikoncepce zvýšené riziko pankreatitidy.

V případě akutního či chronického poškození jaterní funkce podávání přípravku zastavte do doby, než se jaterní testy vrátí k normálním hodnotám. U pacientů s poškozením jaterní funkce může docházet ke špatnému metabolizování steroidů.

Ženy trpící hyperlipidemií při použití antikoncepčních pilulek pečlivě sledujte.

Přestože bylo u řady žen užívajících orální antikoncepci hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky důležitý nárůst krevního tlaku je vzácný. Pokud se během užívání orální antikoncepce vyvine přetrvávající klinická hypertenze, přestaňte přípravek podávat a hypertenzi léčte. Podávání orální antikoncepce lze obnovit v případě potřeby, jakmile antihypertenzivní terapie zajistí opět normotenzní hodnoty.

Během těhotenství i užívání orální antikoncepce byly hlášeny následující stavy, důkaz o jejich vztahu s užíváním orální antikoncepce však není přesvědčivý: žloutenka popř. svědění ve

spojitosti s cholestázou, rozvoj žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Orální antikoncepce může mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a glukózovou toleranci. Diabetiky je proto při užívání orální antikoncepce nutno pečlivě sledovat.

Rigevidon obsahuje laktózu a sacharózu. Pacientky se vzácnými dědičnými poruchami s galaktózovou intolerancí, Lapp-laktázovou deficiencí, glukózo-galaktózovou malabsorpcí či fruktózovou intolerancí by neměly tento léčivý přípravek užívat.

Crohnova choroba a colitis ulcerosa byly rovněž s užíváním kombinované orální antikoncepce spojovány.

Občas se může vyskytnout chloazma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu by se měly během užívání orální antikoncepce vyhnout expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Oční léze

Objevily se případy trombózy oční sítnice při užívání orální antikoncepce. Orální antikoncepci přestaňte podávat, pokud dojde k nevysvětlitelné částečné či úplné ztrátě vidění, projevu proptózy, diplopie a edému papily či pokud se objeví léze na cévách sítnice.

Ženy, které se při použití antikoncepčních pilulek dostanou do těžké deprese, by je měly přestat užívat. Doporučte použití alternativní antikoncepční metody a pokuste se zjistit, zda jsou příznaky způsobeny antikoncepčním přípravkem. Ženy, které dříve depresí trpěly, pečlivě sledujte a zastavte užívání přípravku, pokud se objeví příznaky recidivy.

Při užívání Rigevidonu není vhodné užívat preparáty obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) vzhledem k možnému snížení plazmatické koncentrace Rigevidonu a tím i snížení jeho klinického účinku (viz bod 4.5).

Snížená účinnost

Účinnost orální antikoncepce může být snížena při opomenutí vzít tablety či při zvracení (viz bod 4.2), popř. při současném použití jiného léčivého přípravku (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

U všech kombinovaných orálních antikoncepčních přípravků může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění či intermenstruačnímu krvácení mimo periodu), zvláště během prvních měsíců. Jakékoli nepravidelné krvácení tedy zhodnoťte po počátečním adaptačním období (přibližně 3 cykly).

Pokud nepravidelnosti v krvácení trvají či se vyskytnou po dosud pravidelných cyklech, může to mít jiné než hormonální příčiny. Podnikněte přiměřené diagnostické kroky k vyloučení malignit a těhotenství. Pokud byly nehormonální příčiny vyloučeny, možná bude vhodné použití orální antikoncepce s vyšším obsahem hormonu.

Občas ke krvácení během vysazení vůbec nemusí dojít. Pokud byly tablety užívány podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je otěhotnění ženy nepravděpodobné. Pokud však přípravek před absencí prvního pravidelného krvácení nebyl používán podle pokynů, či pokud dojde k vynechání dvou krvácení po sobě, před dalším užíváním přípravku je třeba vyloučit možnost těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s jinými léky s následkem zvýšené clearance sexuálních hormonů mohou vést ke krvácení a selhání antikoncepce. Toto bylo prokázáno u hydantoinů (například fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin a rifampicin). Mezi další léčivé látky, které mohou snížit účinnost orální antikoncepce, patří oxkarbazepin, topiramát a griseofulvin. Látky zřejmě působí svou schopností indukovat aktivitu příslušného jaterního enzymu. Maximální indukce enzymu je obecně zjištěna až 2-3 týdny po počátku užívání, ale poté mohou účinky trvat přinejmenším po 4 týdny po ukončení léčby. Selhání antikoncepce je také uváděno při užívání antibiotik jako je například ampicilin a tetracykliny, přestože mechanismus působení je nejasný.

Při krátkodobém užívání jakýchkoli z těchto enzymaticky stimulujících látek doporučujeme použití dalších bariérových metod, a to od začátku léčby těmito látkami až do uplynutí 4 týdnů po jejím ukončení. Ženy, které podstoupí krátkodobou léčbu těmito antibiotiky, musí dočasně používat kromě pilulek i bariérovou antikoncepční metodu, a to po dobu takové léčby a sedm dní po jejím ukončení. Pokud žena při těchto bezpečnostních opatřeních dobře celé balení, další balení by měla začít brát bez přestávky. V tom případě nelze očekávat krvácení až do dobrání druhého balení. Pokud pacientka nedostane po dobrání druhého balení pravidelné krvácení, musí navštívit svého lékaře a vyloučit možnost těhotenství.

Při dlouhodobém užívání těchto léčivých přípravků je vhodné doporučit použití jiných antikoncepčních prostředků.

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) není vhodné užívat současně s tímto přípravkem, protože by to mohlo potenciálně vést ke ztrátě jeho antikoncepčních účinků. V takových případech byly hlášeny výskyty nepravidelného krvácení a nechtěného otěhotnění. Příčinou je skutečnost, že uvedená rostlina stimuluje enzymy, které přípravek metabolizují. Tento účinek může trvat přinejmenším po 2 týdny po ukončení léčby třezalkou.

Současné použití ritonaviru může také stimulovat jaterní enzymy a mít na antikoncepční účinnost Rigevidonu podobně negativní vliv.

Rigevidon může zvýšit plazmatickou koncentraci cyklosporinu a diazepamu (a jiných hydroxylovaných benzodiazepinů), možná inhibicí jejich odbourávání v játrech.

Rigevidon může zvýšit biologickou dostupnost imipraminu a tím způsobit zvýšené riziko jeho toxicity.

Laboratorní testy

Použití steroidů s antikoncepčními účinky může mít vliv na výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterní a ledvinové funkce a funkce štítné žlázy a nadledvin; na plazmatické hladiny transportních proteinů, například transkortinu (CBG) a lipidových a lipoproteinových frakcí; na parametry metabolismu cukrů, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v normálním rozsahu laboratorních referenčních hodnot.

Prostudujte si příbalové informace současně užívaných léků, zda neobsahují zmínku o potenciálních interakcích.

4.6 Těhotenství a kojení

Rigevidon není indikován během těhotenství. Pokud během užívání Rigevidonu dojde k otěhotnění, jeho užívání ihned zastavte.

Údaje získané u omezeného počtu těhotenství vystavených nezáměrnému užívání klinicky nesignalizují žádné nežádoucí účinky samotného levonorgestrelu na plod.

Výsledky většiny dosavadních epidemiologických studií nevykazují ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím antikoncepční pilulky před těhotenstvím, ani žádné teratogenní či fetotoxické účinky v případě náhodné expozice plodu kombinaci estrogenů a progestagenů.

Kombinovaná orální antikoncepce může ovlivňovat kojení, protože může snížit množství lidského mléka a změnit jeho složení. Použití orální antikoncepce tedy obecně nelze doporučit, dokud kojící matka dítě zcela nepřevedla na umělou stravu. Malé množství antikoncepčních steroidů popř. jejich metabolitů může být vylučováno do mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rigevidon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Relativně vzácné, ale závažné příhody, které vyžadují přerušení léčby:

- arteriální tromboembolické poruchy (zvláště infarkt myokardu a cerebrovaskulární poruchy)
- žilní tromboembolické poruchy (flebitida, plicní embolie)
- arteriální hypertenze, onemocnění věnčitých tepen
- hyperlipidémie (hypertriglyceridémie, popř. hypercholesterolémie), diabetes
- závažná mastodynie, benigní mastopatie
- adenom hypofýzy s prolaktinomem (vzácně doprovázený samovolným odtokem mléka)
- závažné a abnormální bolesti hlavy, migréna, závratě, poruchy vidění
- zhoršení epilepsie
- jaterní adenom, cholestatická žloutenka
- chloazma.

Častější, ale méně závažné příhody, které obvykle nevyžadují přerušení léčby, mohou však být důvodem k přechodu na jiný druh kombinované orální antikoncepce:

- nevolnost, mírné bolesti hlavy, přibírání na váze, podrážděnost, pocit těžkosti dolních končetin
- bolestivost prsů při tlaku, spotting, oligomenorea, amenorea, změny libida
- podráždění očí při používání kontaktních čoček.

Vzácné:

- akné, seborea, hypertrichóza
- deprese;
- zvracení;
- alergické reakce.

Jiné: cholelitiáza.

Po ukončení léčby:

- postterapeutická amenorea.

Amenorea s anovulací (častější u žen s nepravidelným cyklem v anamnéze) se může projevit při ukončení léčby. Obvykle zmizí spontánně. Pokud přetrvává, před předepsáním dalšího přípravku doporučujeme vyšetření, které by vyloučilo poruchy hypofýzy.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy závažných a škodlivých účinků po předávkování. Příznaky, které se mohou ve spojitosti s předávkováním projevit, jsou: nevolnost, zvracení, a mírné vaginální krvácení u mladých dívek. Antidotum neexistuje. Provádějte symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gestageny a estrogeny, fixní kombinace
ATC kód: G 03 AA 07

Antikoncepční účinek Rigevidonu je založen na interakci mezi různými faktory, z nichž nejvýznamnějším je inhibice ovulace a změny v cervikálním hlenu.

Pearlův index (počet těhotenství na 100 žen užívajících metodu po dobu jednoho roku, tj. počet selhání metody) dosahuje u kombinované, nízkodávkové a jednofázové orální antikoncepce obsahující 0,15 mg levonorgestrelu a 0,03 mg ethinylestradiolu hodnoty 0,1.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpce:

Levonorgestrel je po orálním podání Rigevidonu rychle a zcela absorbován. Biologická dostupnost je přibližně 100 % a levonorgestrel nepodléhá metabolizaci při první pasáži.

Distribuce:

Levonorgestrel je do značné míry vázán na albumin a SHBG (globulin vážící pohlavní hormony) v plazmě.

Metabolismus:

Metabolizace probíhá hlavně redukcí $\Delta 4$ -3-oxo skupiny a hydroxylací v pozicích 2α , 1β a 16β s následnou konjugací. Většina metabolitů v krevním oběhu jsou sulfáty 3α , 5β -tetrahydro-levonorgestrelu, látka je pak vylučována hlavně ve formě glukuronidů. Část původního levonorgestrelu je v krevním oběhu přítomna jako 17β -sulfát. Metabolická clearance závisí na konkrétním organismu, což může z části vysvětlit široký rozptyl levonorgestrelových koncentrací zjištěných u pacientek.

Vylučování:

Levonorgestrel je vylučován při průměrném poločasu přibližně 36 hodin v rovnovážném stavu. Levonorgestrel a jeho metabolity jsou vylučovány hlavně močí (40-68 %); přibližně 16%-48 % je však vylučováno ve stolici.

Ethinylestradiol

Absorpce:

Ethinylestradiol je rychle a zcela absorbován, a špičkové plazmatické hladiny se objeví po 1,5 hodině. Absolutní biologická dostupnost po presystémové konjugaci a první pasáži metabolismem činí 60 %. Oblast pod křivkou a C_{\max} může s postupem času mírně stoupat.

Distribuce:

Ethinylestradiol je z 98,8 % vázán na plazmatické proteiny, téměř výhradně na albumin.

Metabolismus:

Ethinylestradiol prochází konjugací ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Hydrolyzou přímých konjugátů ethinylestradiolu střevní flórou vzniká ethinylestradiol, který může být opětovně absorbován, čímž dochází k enterohepatické cirkulaci. Primární metabolickou cestou ethinylestradiolu je hydroxylace zprostředkovaná cytochromem P-450, za vzniku primárních metabolitů 2-OH-ethinylestradiolu a 2-methoxy-ethinylestradiolu. 2-OH-ethinylestradiol je dále metabolizován na chemicky reaktivní metabolity.

Vylučování:

Ethinylestradiol je z plazmy eliminován s poločasem přibližně 29 hodin (v rozpětí 26-33 hodin). Plazmatická clearance kolísá v rozsahu 10-30 l/hod. Konjugáty ethinylestradiolu a jeho metabolitů jsou vylučovány v moči a stolici (poměr 1:1).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita ethinylestradiolu a levonorgestrelu je nízká. Vzhledem k výrazným mezidruhovým rozdílům je vypovídací hodnota předklinických výsledků vzhledem k aplikaci estrogenů u lidí omezená.

U pokusných zvířat estrogeny vykazovaly embryoletální účinky už při relativně nízkých dávkách; zjištěny byly malformace urogenitálního traktu a feminizace samčích plodů. Levonorgestrel vykazoval virilizující účinky u samičích plodů. Testy reprodukční toxicity u krys, myši a králíků neodhalily žádný náznak teratogenity nad rámec účinků na sexuální diferenciaci.

Předklinické údaje z konvenčních studií zjišťujících toxicitu, genotoxicitu a karcinogenní potenciál opakovaných dávek neodhalily žádná konkrétní rizika aplikace u lidí s výjimkou problémů diskutovaných v jiných částech tohoto dokumentu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

- koloidní bezvodý oxid křemičitý
- magnesium-stearát
- mastek
- kukuřičný škrob
- monohydrát laktosy

Potahová vrstva:

- sacharóza
- mastek
- uhličitan vápenatý
- oxid titaničitý (E171)
- kopovidon K90
- makrogol 6000
- koloidní bezvodý oxid křemičitý
- povidon K30
- sodná sůl karmelózy

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Blistr, materiál: hliník-PVC/PVDC

Velikosti balení: 1×21 a 3×21 obalených tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Návod k použití přípravku a zacházení s ním
Žádné zvláštní požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
75009 Paris
Francie

8. Registrační číslo(a)

9. Datum první registrace/prodloužení registrace

10. Datum revize textu

-