

LISA I

RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES

Liikmesriik	<u>Müügiloa</u> <u>hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Medimpex France S.A	Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Belgia		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Taani		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Saksamaa		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Kreeka		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Iirimaa		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Itaalia		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Luksemburg		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Madalmaad		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Norra		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Portugal		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Hispaania		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Rootsi		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne
Ühendkuningriik		Medimpex France S.A	Rigevidon	0.03 mg etinüülöstradioli 0.150 mg levonorgestreeli	Kaetud tabletid	Peroraalne

II LISA
EMEA POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

ÜLDINE KOKKUVÕTE RIGEVIDONI TEADUSLIKU HINDAMISE TULEMUSTEST (VAATA I LISA)

Kombineeritud oraalsete kontratseptiivide (KOK) toimeainete ebapiisav mõju võib põhjustada terapeutilise ebaõnnestumise, näiteks rasestumise, mis mõjutab oluliselt patsiendi edasist elu. Toimeainete ebapiisav mõju võib põhjustada ka tsüklihäireid, suurendada läbimurdeverejooksude sagedust, mis võib omakorda mõjutada patsiendi suhtumist ja põhjustada kombineeritud oraalsete kontratseptiivide tarvitamise katkestamist.

Kirjanduse ülevaate põhjal võib siiski väita, et KOKi toime munasarjafunktsioonile ja endomeetriumiile ilmneb märkimisväärselt väiksemate annuste puhul kui hetkel registreeritud KOKi preparaatides, samuti ei saa olemasoleva kirjanduse alusel väita, et kombineeritud oraalsete kontratseptiivid on efektiivsus- ja ohutusandmete põhjal üldiselt kitsa terapeutilise laiussega. Hea rasestumisvastane tõhusus on tõestatud ka müügil olevatel Regevidoniga võrreldes madalama hormoonisisaldusega toodetel. Samuti on tõestust leidnud ainult progesterooni sisaldavate ravimite hea rasestumist ärahoidev toime ja seda võrreldes kombineeritud oraalsetes kontratseptiivides sisalduvaga märkimisväärselt madalamate annuste puhul.

Kombineeritud oraalsetel kontratseptiividel esineb hulgaliselt erinevaid farmakokineetilisi toimeid. KOKi metaboliseerimisel esinevad märkimisväärsed individuaalsed farmakokineetilised variatsioonid, mistõttu farmakokineetilisest vaatenurgast ei ole alust Rigevidoni taoliste kombineeritud oraalsete kontratseptiivide klassifitseerimiseks kitsa terapeutilise laiussega tooteks. Eelpooltoodud arvestades on hetkel kehtiv ravimi bioekvivalentsuse tunnistamise kriteerium, st bioekvivalentsus vahemikus 80–125% võrreldes originaalravimiga Rigevidoni jaoks kohane, sest piisavalt on tõestatud ravimi mõju oluliselt sarnase tootena imendumise kiiruse ja ulatuse osas.

Järeldused

- ☐ Piisav rasestumisvastane tõhusus on tõestatud kombineeritud oraalsete kontratseptiivide puhul, mis sisaldavad Rigevidoniga võrreldes madalamas annuses suguhormoone, ning ka ainult progesterooni sisaldavate toodete korral.
- ☐ Rigevidoni on mõnes liikmesriigis turustatud ilma ebapiisavale efektiivsusele või ohutusele viitavate teadeteta.
- ☐ Hoolimata suurtest erinevustest konkreetse indiviidi ning individidevahelistes steroidide plasmakontsentratsioonides, on KOKi hea rasestumisvastane toime pidevalt kinnitust saanud preparaatide puhul, mis sisaldavad 0,030 mg etinüülöstradiooli ja 0,150 mg levonorgestreeli.
- ☐ Plasma steroidisisalduse ja rasestumisvastase toime vahel valitseb nõrk korrelatsioon.
- ☐ Progestogeenide ja etinüülöstradiooli farmakokineetika ei peegelda ohutuse parameetreid adekvaatselt, näiteks endometriaalse verejooksu või tavapäraste kõrvaltoimete või harvaesinevate trombembooliliste tüsistuste ohtu.
- ☐ 0,030 mg etinüülöstradiooli ja 0,150 mg levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud oraalsete kontratseptiivide klassifitseerimiseks kitsa terapeutilise laiussega ravimite hulka puuduvad ohutusnäidustused.

Lõpetuseks võib öelda, et kitsamate piiride kasutamine bioekvivalentsuse uuringutel ei aitaks kaasa Rigevidoni ohutust ning efektiivsust puudutavate andmete ekstrapoleerimisele, mistõttu on hetkel kehtiv ravimi bioekvivalentsuse tunnistamise kriteerium, st bioekvivalentsus vahemikus 80–125% võrreldes originaalravimiga Rigevidoni jaoks kohane.

Eelpooltoodut arvestades soovitatav ravimpreparaatide komitee vastuväidete puudumise tõttu anda Rigevidonile müügiloa.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Rigevidon kaetud tabletid

Märkus: Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) moodustas vastavalt artiklile 29 Levongestreel ja etinüülöstradiool sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst kehtis sel ajal.

Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel toote informatsiooni. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) tingimata kajastada praegust teksti.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rigevidon kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mikrogrammi levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etinüülöstradioli.
Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

Valged, kaksikkumerad, ümarad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Suukaudne kontratseptsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kuidas Rigevidoni võetakse?

Tablette tuleb võtta blisterpakendil näidatud järjekorras, igal päeval ligikaudu samal kellaajal. 21 järjestikusel päeval võetakse iga päev üks tablett. Iga järgmist blisterpakendit tuleb alustada pärast 7-päevast tabletivaba perioodi, mille ajal tekib tavaliselt ärajääma verejooks. Ärajääma verejooks algab tavaliselt 2.–3. päeval pärast viimast tabletti ja ei pruugi enne uue pakendi alustamist olla lõppenud.

Kuidas alustada Rigevidoni võtmist

Kui eelmisel kuul pole hormonaalset kontratseptsiooni kasutatud.

Tablettide võtmist tuleb alustada naise normaalse tsükli esimesel päeval (so menstruatsiooni verejooksu esimesel päeval). Tablette võib hakata võtma ka 2.–5. päeval, aga esimese tsükli esimesel seitsmel päeval on soovitatav samaaegselt kasutada ka barjäärimeetodit.

Üleminek teiselt kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudsed pillid, tuperõngas või nahale asetatav plaaster):

Naine peaks alustama Rigevidoni võtmist järgmisel päeval pärast eelmise kontratseptiivi blisterpakendi viimase aktiivse tableti võtmist (või tuperõnga või nahale asetatava plaastri eemaldamist), aga mitte hiljem kui päev pärast tavalist tabletivaba (või platseebo, plaastrivaba või rõngavaba) perioodi eelmise kontratseptiivi järel.

Üleminek ainult progestiini sisaldavalt meetodilt (ainult progestiini sisaldavad või minipillid, süst, implantaat)

Ainult progestiini sisaldavalt preparaadilt võib minna üle suvalisel päeval (implantaadi puhul päevast, mil implantaat eemaldatakse, või süsti puhul päevast, mil oleks tehtud järgmine süst). Kõigil neil juhtudel tuleb naist nõustada, et esimesel seitsmel tablettide võtmise päeval kasutatakse samaaegselt barjäärimeetodit.

Pärast aborti esimesel trimestril

Naine võib alustada tablettide võtmist kohe. Sel juhul ei ole muud rasestumisvastased ettevaatusabinõud vajalikud.

Pärast sünnitust või aborti teisel trimestril

Teavet imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

Naistel soovitatakse pillide võtmist alustada 21.–28. päevast pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti, sest sünnitusjärgses perioodis on suurenenud risk tromboembooliliste häirete tekkeks. Kui naine alustab tablettide võtmist hiljem, tuleb teda nõustada, et esimesel seitsmel tablettide võtmise päeval kasutataks samaaegselt barjäärimeetodit. Kui naine on juba vahekorras olnud, tuleb enne tablettide võtmise algust välistada rasedus või peab naine ootama ära esimese menstruatsiooni.

Vahelejäänud tabletid

Kui naine on unustanud tableti võtta vähem kui 12 tundi tagasi, ei ole rasestumisvastane kaitse vähenenud. Naine peaks võtma tableti niipea kui see talle meenub ja ülejäänud tabletid tuleb võtta nii nagu alati.

Kui hilinemine ületab 12 tundi, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud. Vahelejäänud tablettide osas tuleb juhinduda järgmisest kahest põhireeglist:

1. Tablettide võtmine ei tohi kunagi üle 7 päeva edasi lükkuda.
2. Selleks, et saavutada hüpotalamuse-käbikeha-munasarjade telje piisav suppressioon, on vaja tablette võtta katkestusteta vähemalt seitse päeva.

Seega võib igapäevaseks kasutuseks anda järgmisi soovitusi:

1. nädal:

Naine peaks võtma vahelejäänud tableti niipea kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavalistel aegadel. Samal ajal tuleks järgneval 7 päeval kasutada barjäärimeetodit, nt kondoomi. Kui vahekord on olnud eelneva seitsme päeva jooksul, tuleb kaaluda raseduse võimalust. Mida enam tablette on ununenud ja mida lähemal on tavaline tabletivaba periood, seda suurem on raseduse risk.

2. nädal:

Naine peaks võtma vahelejäänud tableti niipea kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavalistel aegadel. Eeldades, et 7 päeva jooksul enne ununenud tabletti on tablette võetud korrektselt, ei ole täiendavaid rasestumisvastaseid ettevaatusabinõusid vaja. Kui see ei ole nii või kui vahele on jäänud enam kui üks tablett, tuleb naisele soovitada kasutada 7 päeva täiendavalt mõnda muud rasestumisvastast meetodit.

3. nädal:

Kontratseptsiooni ebaõnnestumine on tõenäoline järgneva tabletivaba intervalli tõttu. Rasestumisvastase kaitse vähenemist saab ennetada, kui kohandada tablettide võtmist. Sellest lähtuvalt – kui järgida ühte kahest järgmisest alternatiivist, pole muud rasestumisvastased ettevaatusabinõud vajalikud, eeldades, et 7 päeva jooksul enne ununenud tabletti on tablette võetud korrektselt. Kui see ei ole nii, tuleb naisel soovitada järgida kahest võimalusest esimest ja kasutada järgmised 7 päeva samaaegselt muud rasestumisvastast meetodit.

1. Naine peaks võtma vahelejäänud tableti niipea kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Seejärel pean ta jätkama tablettide võtmist tavalistel aegadel. Kohe pärast käesoleva pakendi viimase tableti võtmist tuleks jätkata uue blisterpakendiga, so blisterpakendite vahel ei ole tabletivaba intervall. Ärajääma verejooksu teke enne teise blisterpakendi lõppu on ebatõenäoline, kuid tabletivõtmise ajal võib olla verega määrimist või vaheveritsust.
2. Naisele võib ka soovitada lõpetada käesolevast blisterpakendist tablettide võtmise. Sellisel juhul peaks ta pidama tabletivaba perioodi, kaasa arvatud päevad, mil ta unustas tableti võtmata, ja see järel jätkama uue blisterpakendiga.

Kui naine on unustanud tabletid võtmata ja tal ei teki ärajääma verejooksu esimesel, normaalsel tabletivabal perioodil, tuleks kaaluda raseduse võimalust.

Nõuanded oksendamise/kõhulahtisuse puhuks

Kui oksendamine tekib 3–4 tunni jooksul pärast tablettide võtmist, ei pruugi imendumine olla täielik. Sellisel juhul tuleks järgida eelpool toodud juhiseid vahelejänuv tablettide kohta. Kõhulahtisus võib vähendada efektiivsust, takistades ravimi imendumist. Kui naine ei taha muuta oma tavalist tabletivõtmist, peaks ta võtma vajalikud lisatabletid teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsiooni edasi lükata või muuta:

Selleks, et menstruatsiooni edasi lükata, peab naine jätkama järgmise Rigevidoni blisterpakendiga kohe, kui on võtnud käesolevast pakendist viimase tableti (st ilma tabletivaba intervallita). Edasilükkamine võib kesta niikaua, kui soovitakse kuni järgmise blisterpakendi lõpuni. Pillide pikaajalisel järjestikusel kasutusel võib tekkida vaheveritsus või verega määrimine. Regulaarset Rigevidoni võtmist jätkatakse pärast 7-päevast tabletivaba perioodi.

Et muuta menstruatsiooni algust teisele nädalapäevale, kui see, mis on seotud praeguse tabletivõtmisega, võib lühendada algavat tabletivaba perioodi vastav arv päevi. Mida lühem on see periood, seda tõenäolisem on, et ärajääma verejooksu ei teki ning teise blisterpakendi jooksul võivad tekkida vaheveritsus ja verega määrimine (mis kehtib ka menstruatsiooni edasilükkamise puhul). On oluline rõhutada, et tabletivaba perioodi ei tohiks pikendada.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud kontratseptiive ei tohi kasutada alltoodud seisundite korral. Kui need peaksid tekkima suukaudsete kontratseptiivide esmakordsel kasutusel, tuleb pillid kohe ära jätta:

Venoosne trombemboolia või selle olemasolu anamneesis (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia) koos või ilma riskiteguriteta (vt lõik 4.4).

Arteriaalne trombemboolia või selle olemasolu anamneesis, eelkõige müokardiinfarkt, aju-veresoonkonna häire (vt lõik 4.4).

Venoosse või arteriaalse tromboosi oluline riskitegur või mitu riskitegurit korraga (vt lõik 4.4).

- Varasemad tromboosi eelnähud (nt transitoorne ajusheemia, stenokardia).
- Rasedus või selle kahtlus (vt lõik 4.6).
- Südame-veresoonkonna haigused, sh südamehaigused, klapirikked, südamerütmi häired.
- Raske hüpertensioon.
- Mikro- või makroangiopaatiaga tüsistunud diabeet.
- Vaskulaarsed silmahaigused.
- Rinnanäärme pahaloomulised kasvaja.
- Endomeetriumi vähk või muu teadaolev või kahtlustatav östrogeen-sõltuv kasvaja.
- Raske või hiljutine maksahaigus, mille järgselt ei ole maksanäitajad normaliseerunud.
- Olemasolev või varasem hea- või pahaloomuline maksakasvaja.
- Ebaselge diagnoosiga genitaalne verejooks.
- Fokaalsete neuroloogiliste sümptomitega migreen.
- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Uuringud ja analüüsid enne kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide määramist

Enne, kui hakatakse või soovitakse hakata pille kasutama, tuleb võtta perekondlik ja isiklik anamnees ning teha kehaline läbivaatus, pidades silmas vastunäidustusi (vt lõik 4.3) ja hoiatusi (vt lõik “Hoiatused”). Uuringuid tuleks suukaudsete kontratseptiivide kasutuse perioodil korrata vähemalt üks kord aastas. Oluline on ka regulaarne meditsiiniline jälgimine, sest vastunäidustused (nt transitoorne ajusheemia) või riskitegurid (nt pärilik venoosne või arteriaalne trombootiline häire) võivad

esmakordselt avalduda pillide võtmise ajal. Uuringud ja nende sagedus tuleb valida konkreetsest patsiendist lähtuvalt, kuid need peaksid üldjuhul sisaldama eritähelepanu vererõhule, rinnanäärmetele, kõhu ja kõhuorganite kontrollile, sh emakakaela tsütoloogiline uuring ja muud asjakohased laborianalüüsid.

Hoiatused

Naisi tuleb teavitada, et hormonaalsed kontratseptiivid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste (STI, *sexually transmitted infections*) eest. STI/HIV riski korral tuleb soovitada õiget ja pidevat kondoomi kasutust üksi või koos mõne muu rasestumisvastase vahendiga.

Suitsetamine suurendab pillidega seostatavate raskete südame-veresoonkonna kõrvaltoimete riski. Risk suureneb seoses vanuse ja sigarettide arvuga ning on eriti märkmisväärne üle 35-aastastel naistel. Kõikidele suukaudseid kontratseptiive kasutavatele naistele tuleb rangelt soovitada mitte suitsetada. Üle 35-aastaste suitsetavate naiste puhul tuleks kaaluda muu rasestumisvastase meetodi kasutust.

Kui konkreetsetel naistel on mõni allpool nimetatud riskiteguritest, tuleks kombineeritud suukaudsetest tablettidest saadavat kasu kaaluda võimalike riskide suhtes, tehes seda igal konkreetset juhul eraldi, ja samuti arutada neid koos naisega enne, kui hakatakse pille võtma. Naist tuleb juhendada arsti poole pöörduma, kui ükski neist seisunditest või riskiteguritest peaks süvenema, ägenema või esmakordselt ilmnema. Arst peab otsustama, kas suukaudsete kontratseptiivide kasutus tuleb lõpetada.

1. Vereringehäired

Epidemioloogiliste uuringute põhjal on suukaudsete kontratseptiivide kasutus ja arteriaalse ning venoosse tromboosi ja tromboemboolia (sh müokardiinfarkt, ajuinsult, süvaveenide tromboos ja kopsuemboolia) riski tõus omavahel seotud.

Ravi tuleb katkestada, kui tekivad algavatele tüsistustele viitavad sümptomid: raske ebatavaline peavalu, nägemishäired, tõusnud vererõhk, süvaveenitromboosi ja kopsuemboolia kliinilised nähud.

Ükskõik millise kombineeritud suukaudse kontratseptiivi kasutamisega võib tekkida venoosne trombemboolia (VTE), mis võib väljenduda süvaveeni tromboosi ja/või kopsuembooliana. VTE ligikaudne tekkesagedus madala östrogeenisaldusega (vähem kui 50 µg) kombineeritud kontratseptiivide kasutajate seas on kuni 4 juhtu 10 000 meetodit kasutava naise kohta aastas, võrreldes 0,5–1 juhuga 10 000 meetodit mittekasutava naise kohta aastas. VTE tekkesagedus pillide võtmise ajal on aga palju väiksem, kui raseduse puhul (st 6 juhtu 10 000 naise kohta aastas).

Teistes veresoontes, st maksa, soolekinnisti, neeru või silma võrkkesta arterites ja veenides, on pillide kasutajatel tromboosi teket kirjeldatud väga harva. Puudub ühtne seisukoht, kas neid juhte saab seostada suukaudsete kontratseptiividega või mitte.

Trombemboolia (venoosse ja/või arteriaalse) riski suurendavad järgnevad mõjutegurid:

- Vanus.
- Suitsetamine (üle 35-aastasi naisi tuleks hoiatada, et kui nad soovivad kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutada, peavad nad suitsetamisest loobuma).
- Pärilik eelsoodumus (nt venoosne või arteriaalne trombemboolia õdedel-vendadel või vanematel suhteliselt noores eas). Päriliku eelsoodumuse korral peaks naine konsulteerima spetsialistiga, enne kui otsustab hakata suukaudseid pille võtma.
- Ülekaalulisus (kehamassiindeks üle 30 kg/m²).
- Düsliipoproteineemia.
- Hüpertensioon.
- Südame klapihäired.
- Kodade virvendus.
- Pikaajaline immobilisatsioon, suur operatsioon, jalgade operatsioon või suur trauma. Nimetatud juhtudel on soovitatav pillide võtmine katkestada (plaanilise operatsiooni puhul

vähemalt neli nädalat enne operatsiooni) ja kasutamist taasalustada mitte enne, kui on möödunud 2 nädalat ja patsient täielikult mobiliseeritud.

Puudub ühene seisukoht varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi rolli kohta venoosse trombemboolia tekkes.

Arvestada tuleb trombemboolia riski tõusuga sünnitusjärgses perioodis (vt lisainformatsiooni lõigust 4.6).

Teised vereringehäiretega seostatavad seisundid on diabeet, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kroonilised soolte põletikulised haigused (Crohni tõbi ja haavandiline koliit) ning sirprakuline aneemia.

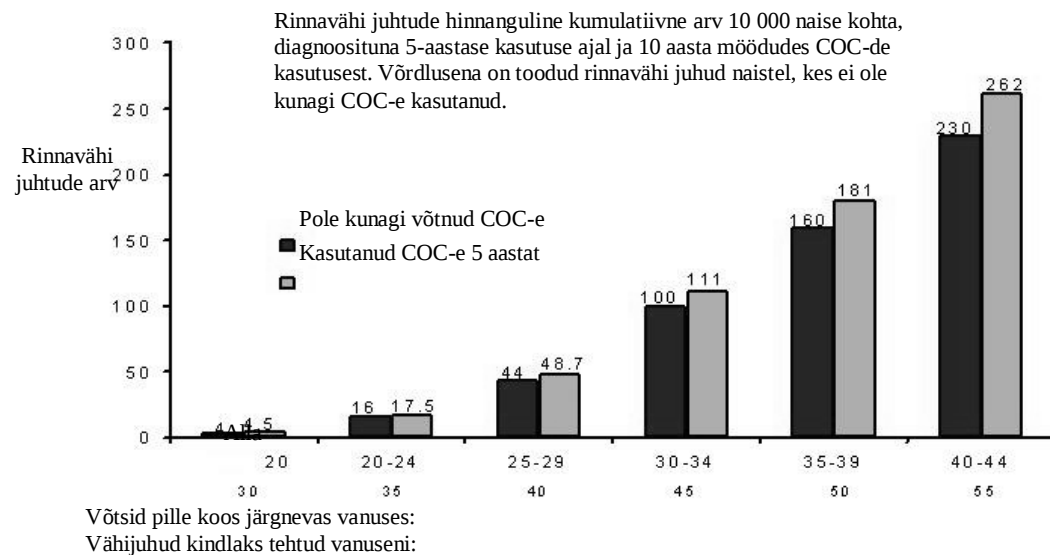
Migreeni sagenemine ja süvenemine (võib olla aju-veresoonkonna haiguse ennetavaks nähuks) suukaudsete kontratseptiivide võtmise ajal võib viia kaalutlusteni suukaudsed kontratseptiivid kohe ära jätta.

Venoosse ja arteriaalse tromboosi pärilikule või omandatud eelsoodumusele viitavad biokeemilised näitajad on muuhulgas aktiveeritud proteiini C (APC) resistentsus, hüperhomotsüsteineemia, antitrombiin III puudulikkus, proteiini C puudulikkus, proteiini S puudulikkus, antifosfolipiidantikehad (antikardiolipiini antikehad, luupuse antikoagulant).

2. Kasvajad:

Osades epidemioloogilistes uuringutes on teatatud emakakaelavähi riski suurenemisest suukaudsete kontratseptiivide pikaajalistel kasutajatel, kuid siiani pole selge, millises ulatuses võib see olla tingitud seksuaalkäitumisest ja muudest teguritest, nagu näiteks inimese papilloomiviirus (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs on näidanud, et kombineeritud suukaudseid kontratseptiive võtvatel naistel on pisut suurem risk (RR=1,24) rinnavähi diagnoosimiseks. Risk väheneb järk-järgult kümne aasta möödudes suukaudsete kontratseptiivide ärajätmisest. Et rinnavähki on alla 40-aastastel naistel harva, on suurem rinnavähi diagnooside arv samal ajal või varem pille kasutanutel väike, kui võrrelda kogu elua rinnavähi riskiga.



Need uuringud ei tõesta põhjuslikku seost. Suurenenud riski võib suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel seostada rinnavähi varasema diagnoosimise, suukaudsete kontratseptiivide bioloogiliste

toimete või mõlema koosmõjuga. Pillide kasutajatel diagnoositud rinnavähid kipuvad olema kliiniliselt vähem arenenud, kui mittekasutajatel diagnoositud rinnavähid.

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel on teatatud nii hea- kui ka pahaloomulistest kasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvajakasvud viinud eluohtliku intraabdominaalse verejooksu tekkeni. Hepatomegaliaga ägeda ülakõhuvaluga või intraabdominaalse verejooksu nähtudega pille võtval naisel tuleb diferentsiaaldiagnoosis arvestada maksakasvaja võimalusega.

3. Muud seisundid

Hüpertriglütserideemiaga või selle perekonnaanamneesiga naistel võib suukaudseid kontratseptiive võttes suurendada risk pankreatiidi tekkeks.

Sellisel juhul võivad ägedad või kroonilised maksafunktsiooni häired nõuda pillide ärajätmist kuni taastuvad normaalsed maksafunktsiooni näitajad. Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib steroidhormoonide metabolisatsioon olla häiritud.

Kui hüperlipideemiaga naised valivad kontratseptsiooniks suukaudsed rasestumisvastased tabletid, tuleb neid hoolikalt jälgida.

Kuigi suukaudseid kontratseptiive võtvatel naistel on kirjeldatud vähest vererõhu tõusu, on kliiniliselt olulised vererõhu tõusu juhud harvad. Kui pillide võtmise ajal tekib püsiv kliiniliselt oluline hüpertensioon, tuleb pillid ära jätta ja hüpertensiooni ravida. Kui antihüpertensiivse raviga on saavutatud normotensiivsed näitajad, võib soovi korral suukaudset kontratseptsiooni taas alustada.

Teatatud on järgnevate seisundite tekkest või süvenemisest nii raseduse kui ka suukaudsete kontratseptiivide kasutuse ajal, kuid seost suukaudsete kontratseptiividega ei ole kinnitatud: kolestaatiline ikterus ja/või nahasügelamine; sapikivide teke; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpese; otoskleroosist tingitud kuulmiskadu.

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoosi talumatust. Seetõttu tuleb diabeetikuid suukaudsete kontratseptiivide kasutuse ajal hoolikalt jälgida.

Rigevidon sisaldab laktoosi ja sukroosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, Lapp laktaasi puudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või harva fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda preparaati võtta.

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega on seostatud Crohni tõve ja haavandilise koliidi teket.

Aeg-ajalt võivad tekkida kloasmid, seda eelkõige varasema *chloasma gravidarum*'i puhul. Kui patsiendil on soodumus kloasmi tekkeks, tuleks suukaudsete kontratseptiivide võtmise ajal vältida kokkupuudet päikesevalguse ja ultraviolettkiirgusega.

Silmakahjustused

Suukaudsete kontratseptiivide võtjatel on teatatud silma võrkkesta tromboosi tekkest. Suukaudsed kontratseptiivid tuleb ära jätta, kui tekib seletamatu osaline või täielik nägemise kadu, proptoos või topelnägemine, papilli ödeem või võrkkesta vaskulaarsed lesioonid.

Naised, kellel tekib raske depression pillide kasutuse ajal, peaksid lõpetama pillide võtmise ja neid tuleb nõustada muu rasestumisvastase meetodi võtmise osas, kui püütakse välja selgitada, kas sümptomid on tekkinud seoses suukaudsete kontratseptiivide kasutusega või mitte. Kui naisel on varem olnud depressiooni, tuleks teda hoolikalt jälgida ja depressiooni sümptomite taastekkimisel suukaudsete kontratseptiivide kasutus peatada.

Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi Rigevidoniga samal ajal võtta, kuna see võib vähendada Rigevidoni sisaldust plasmast ja nõrgendada kliinilisi toimeid (vt lõik 4.5).

Vähenenud tõhusus

Suukaudsete kontratseptiivide tõhusus võib väheneda, kui tablette on vahele jäetud, oksendamise korral (vt lõik 4.2) või kui samaaegselt võetakse mingit muud ravimit (vt lõik 4.5).

Menstruatsioonitsükli häired

Kõikide suukaudsete kontratseptiivide puhul võivad tekkida ebaregulaarsed verejooksud (määrimine või vaheveritsused), seda eelkõige esimestel kuudel. Seetõttu tuleks uurida iga ebaregulaarse veritsuse juhtu, kui on möödunud ligikaudu 3 menstruatsioonitsükli.

Kui ebaregulaarsed vereeritused püsivad või tekivad eelnevalt regulaarse tsükli puhul, tuleks kaaluda mittehormonaalseid põhjuseid ja näidustatud on asjakohased diagnostilised meetmed raseduse ja pahaloomulise haiguse välistamiseks. Kui mittehormonaalsed põhjused on välistatud, võib kaaluda suurema hormoonisisaldusega preparaadi kasutust.

Osajuhutest ei pruugi tabletivabal perioodil ärajääma veritsust tekkida. Kui tablette on võetud vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatud juhiste, pole rasedus tõenäoline. Kui suukaudseid kontratseptiive ei ole enne esimest vaheveritsust võetud juhistele vastavalt või kui kaks vaheveritsust on hilinenud, tuleb enne pillide jätkamist välistada rasedus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suguhormoonide kliirensit suurendavate ravimite koostoimed võivad viia vaheveritsuste tekkeni ja vähendada kontratseptsiooni tõhusust. Seda on näidatud hüdantoiinide (nt fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin ja rifampitsiin) puhul. Teised toimeained, mille puhul kahtlustatakse seost kontratseptsiooni vähenemisega, on okskarbasepiin, topriomaat ja griseofulviin. Toimemehhanism tundub olevat seotud nende toimeainete maksaensüüme aktiveerivate omadustega. Ensüümide maksimaalset aktivatsiooni ei täheldata üldjuhul enne 2–3 nädala möödumist ravi alustamisest, kuid need võivad püsida vähemalt 4 nädalat pärast pillide ära jätmist. Kontratseptsiooni ebaõnnestumisest on teatatud antibiootikumide (nt ampitsilliin ja tetratsükliinid) puhul, kuid toimemehhanism ei ole selge.

Nende ensüüme aktiveerivate toimeainete lühiajalise kasutuse puhul on soovitatav täiendavalt kasutada barjäärmeetodit alates toimeaine lisamisest, ravi ajal ja 4 nädala möödudes ravi lõpust. Mainitud antibiootikumide lühiajaliselt võtavad naised peavad ajutiselt (st ravi ajal ja 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu) pillidele lisaks kasutama barjäärmeetodit. Kui neid ettevaatusabinõusid tuleb jätkata pärast pakendi lõppu, tuleb pillivaba periood ära jätta ja alustada kohe uue pakendiga. Sellisel juhul ei ole vaheveritsust oodata enne teise pakendi lõppemist. Kui kasutajal ei teki teise pakendi lõpus vaheveritsust, tuleb enne tablettide võtmise jätkamist välistada rasedus.

Nende preparaatide pikaajalistele kasutajatele tuleks soovitada mõnda muud rasestumisvastast vahendit.

***Hypericum perforatum* (naistepuna)**

Pillidega samaaegselt ei tohi võtta naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid preparaate, sest see võib rasestumisvastast toimet vähendada. Teatatud on vaheveritsustest ja rasestumisest. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide aktiivsioonist naistepuna toimel. Aktiveeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna-ravi lõppu.

Ka ritonaviir võib maksaensüüme aktiveerida ning omada analoogset mõju rasestumisvastasele toimele.

Rigevidon võib suurendada tsüklosporiini ja diasepaami (ja teiste hüdroksüleeritavate bensodiasepiinide) sisaldust plasmas, tõenäoliselt pärssides eliminatsiooni maksas.

Rigevidon võib suurendada imipramiini biosaadavust, suurendades toksilisuse riski.

Laboritestid

Kontratseptiivsete steroidide kasutus võib mõjutada teatud laborianalüüside tulemust, sh maksa, kilpnäärme, kõrvalkilpnäärmete ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid; samuti (transpordi)valkude, nagu näiteks kortikosteroidide siduva globuliini ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone; süsivesikute ainevahetuse näitajaid ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi näitajaid. Muutused jäävad reeglina laborinormide piiresse.

Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt tarvitavate ravimite infolehti.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rigevidon ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui Rigevidoni võttes patsient rasestub, tuleb pillide võtmine koheselt lõpetada.

Piiratud arvu rasedate kohta saadud andmed ei näita levongestreeli monoterapia kahjulikku toimet lootele.

Enamike epidemioloogiliste uuringute andmed ei ole näidanud suurenenud riski sünnikahjustuste tekkeks nendel lastel, kelle emad on raseduseelselt võtnud suukaudseid kontratseptiive ega kahjulikke toimeid embrüole või lootele, kui ema on raseduse ajal tahtmatult võtnud östrogeene/progestageene sisaldavaid kombineeritud preparaate.

Kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid võivad avaldada mõju imetamisele, vähendades rinnapiima kogust ja muutes selle koostist. Seetõttu ei saa suukaudseid kontratseptiive reeglina soovitada enne, kui rinnaga toitmine on lõpetatud. Kontratseptiivsed steroidid ja/või nende metaboliidid võivad väikeses koguses imenduda rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rigevidon ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Suhteliselt harva tekkinud tõsised kõrvaltoimed, mille tõttu on tulnud ravi katkestada:

- arteriaalne tromboemboolia (eelkõige müokardiinfarkt, ajuveresoonkonna häire);
- venoosne trombemboolia (flebiit, kopsuemboolia);
- arteriaalne hüpertensioon, pärgarterite haigused;
- hüperlipideemia (hüpertriglütserideemia ja/või hüperkolesteroleemia), diabeet;
- raske mastodüünia, healoomuline mastopaatia;
- hüpofüüsi adenoom, sh prolaktinoom (harva kaasneva galaktorröaga);
- raske, ebatavaline peavalu, migreen, pearinglus, nägemishäired;
- epilepsia halvenemine;
- maksaadenoom, kolestaatiline ikterus;
- kloasmid.

Sagedasemad, kuid kergekujulisemad kõrvaltoimed, mille tõttu ei tule üldjuhul ravi katkestada, kuid mille puhul võib kaaluda üleminekut mõnele muule kombineeritud suukaudsele preparaadile:

- iiveldus, kerge peavalu, kehakaalu suurenemine, ärrituvus, raskustunne jalgades;
- rindade tundlikkus, määrimine, oligomenorröa, amenorröa, liibido muutused;
- silmade ärritus kontaktläätsede kandjatel.

Harva:

- akne, seborröa, hüpertrihhoos;
- depressioon;
- oksendamine;
- allergilised reaktsioonid.

Muud: kolelitiaas.

Mõju pärast ravi katkestamist:

- ravijärgne amenorröa.

Ravi lõpetamise järgselt võib tekkida anovulatoorne amenorröa (sagedamini eelnevalt ebaregulaarse menstruatsioonitsükliga naistel), mis tavaliselt möödub iseenesest. Kui see kestab pikemaajaliselt, tuleks patsienti enne ravi jätkamist uurida hüpofüüsi talitluse häirete suhtes.

4.9 Üleannustamine

Rasketest üleannustamise nähtudest ei ole teatatud. Üleannustamise korral võivad tekkida järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel kergekujuline verejooks tupest. Antidoodid puuduvad ja edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: progestogeenid ja östrogeenid fikseeritud kombinatsioonis.
ATC-kood: G 03 AA 07

Rigevidoni rasestumisvastane toime põhineb erisuguste tegurite koosmõjus. Neist olulisim on ovulatsiooni pärssimine ja emakakaelalima muutused.

Pearli indeks (rasestumiste arv 100 meetodit kasutava naise kohta aastas) on 0,15 levongestreeli ja 0,03 mg etinüülöstradiooli sisaldavate kombineeritud madalaannuseliste monofaasiliste suukaudsete kontratseptiivide puhul 0,1 (viga meetodit kasutades).

5.2. Farmakokineetilised omadused

Levongestreel*Imendumine:*

Levongestreel imendub pärast Rigevidoni suukaudset manustamist kiiresti ja täielikult. Biosaadavus on ligikaudu 100% ja levongestreel ei läbi esmasainevahetust.

Jaotumine:

Levongestreel seondub suures ulatuses plasma albumiinile ja suguhormoone siduvale globuliinile.

Ainevahetus:

Metabolism toimub peamiselt $\Delta 4$ -3-okso rühma redutseerimisel ja asenditele 2 α , 1 β ja 16 β hüdroksüleerimisel, millele järgneb konjugatsioon. Põhilised veres ringlevad metaboliidid on 3 α , 5 β -tetrahydro-levonorgestreeli sulfaadid, kuid eritumine toimub peamiselt glükuroniidi vormis. Osa lähte-levongestreelist ringleb ka 17 β -sulfaadina. Metaboolne kliirens on isikuti väga varieeruv, seda saab osaliselt seletada levongestreeli kontsentratsioonide suurte erinevustega patsientide seas.

Eritumine:

Levongestreel eritatakse püsiseisundis keskmise poolväärtusajaga u. 36 tundi. Levongestreel ja selle metaboliidid eritatakse peamiselt uriiniga (40%-68%) ja ligikaudu 16%-48% eritub väljaheitega.

Etinüülöstradiool

Imendumine:

Etinüülöstradiool imendub kiiresti ja täielikult ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1,5 tunni möödudes. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmasainevahetuse läbimise järgselt on biosaadavus 60%. Kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ja C_{max} võivad aja möödudes pisut suurened.

Jaotumine:

Etinüülöstradiool seondub 98,8% ulatuses plasmavalkudele, peaaegu täielikult albumiinile.

Ainevahetus:

Etinüülöstradiool läbib presüsteemse konjugatsiooni nii peensoole limaskestas kui ka maksas. Soolestiku mikrofloora poolt etinüülöstradiooli otseste konjugaatide hüdrolyüsi tulemusel tekib etinüülöstradiool, mis võib tagasiimenduda ja läbida seega enterohepaatilise vereringe. Etinüülöstradiooli põhiline ainevahetustee on tsütokroom P-450-vahendatud hüdroksülatsoon, mille tulemusel tekivad põhimetaboliitidena 2-OH-etinüülöstradiool ja 2-metoksüetinüülöstradiool. 2-OH-etinüülöstradiool metaboliseeritakse edasi keemiliselt reaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine:

Etinüülöstradiool kaob plasmast poolväärtusajaga ligikaudu 29 tundi (26-33 tundi), plasmakliirens varieerub vahemikus 10-30 l/tunnis. Etinüülöstradiooli ja selle metaboliitide konjugaadid erituvad uriini ja väljaheitega (suhtes 1:1).

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Etinüülöstradiooli ja levongestreeli äge toksilisus on madal. Märkimisväärsede liikidevaheliste erinevuste tõttu on prekliinilistel uuringutel saadud andmed piiratud väärtusega iseloomustamiseks östrogeeni kasutust inimesel.

Katseloomadel mõjutasid östrogeenid embrüo letaalsust juba suhteliselt madalates annustes. Täheledatai urogenitaaltrakti väärarenguid ja isasloomade feminisatsiooni. Levongestreel avaldas emasloomadele viriliseerivat toimet. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja küülikutel ei ilmnunud viiteid teratogeensele toimele, va toime seksuaalsele diferentatsioonile.

Kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, va ravimi omaduste kokkuvõtte eespool olevates lõikudes käsitletud riskid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu:

- kolloidne veevaba ränidioksiid,
- magneesiumstearaat,
- talk,
- maisitärklis,
- laktoosmonohüdraat.

Kate:

- sukroos,
- talk,
- kaltsiumkarbonaat,
- titaandioksiid (E171),
- kopovidoon K90,
- makrogool 6000,
- kolloidne veevaba ränidioksiid,
- povidoon K30,

- karmelloosnaatrium.

6.2. Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3. Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4. Säilitamise eritingimused

Erinõuded puuduvad.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-PVC/PVDC blisterpakend

Pakendi suurused: 1×21 ja 3×21 kaetud tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medimpex France SA

1-3 rue Caumartin

75009 Pariis

Prantsusmaa

8. Müügiloa number

9. Esmase müügiloa väljastamise/müügiloa uuendamise kuupäev

10. Teksti läbivaatamise kuupäev