

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐ, FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezet t megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Belgium		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Dánia			Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Németország		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Görögország		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Írország		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Olaszország		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Luxemburg		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Hollandia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Norvégia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális

Portugália	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Spanyolország	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Svédország	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális
Egyesült Királyság	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Bevont tabletták	Orális

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL BENYÚJOTT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A RIGEVION Tudományos Értékelésének Általános Összefoglalása (lásd az I. mellékletet)

A kombinált orális fogamzásgátlók (combined oral contraceptive, COC) aktív hatású anyagainak nem megfelelő alkalmazása terápiás elégtelenséghez, vagyis terhességhez vezethet, ami nagy hatással van az emberek életére. A nem megfelelő alkalmazás a ciklusszabályozás megszakításához is vezethet, növelheti az áttörési vérzések gyakoriságát, ami viszont hatással lehet az együttléti működési készségre, és a kombinált orális fogamzásgátlók alkalmazásának abbahagyását eredményezheti.

Egy szakirodalmi beszámoló azonban azt sugalmazza, hogy a petefészek funkciókra és a méhnyálkahártyára kifejtett hatások olyan dózisoknál jelennek meg, amelyek lényegesen alacsonyabbak a jelenleg jóváhagyott kombinált orális fogamzásgátlók alkalmazott adagjainál és nem támasztja alá azt a nézetet, hogy a kombinált orális fogamzásgátlók hatékonysági/biztonságossági paraméterekben kifejezve általában szűk terápiás tartománnyal rendelkeznek. Ezen túlmenően a forgalmazott készítményeknek a Rigevidon esetében használnál kisebb dózisainál magasabb fogamzásgátló hatékonyság volt megfigyelhető, és a kizárólag progesztogént alkalmazó módszereknél is a kombinált orális fogamzásgátlóknál jelentősen alacsonyabb dózisok magasabb fogamzásgátló hatékonyságot eredményeztek.

A kombinált orális fogamzásgátlók általában jelentős eltéréseket mutatnak farmakokinetikai vonatkozásban. A kombinált orális fogamzásgátlók farmakokinetikája mind az egyének között, mind pedig egy egyénen belül jelentős eltéréseket mutat. Ennélfogva farmakokinetikai szempontból nem áll rendelkezésre olyan bizonyíték, ami alapján egy olyan kombinált orális fogamzásgátlót, mint a Rigevidont, a szűk terápiás indexű készítmények közé kellene sorolni. Következésképpen a biológiai egyenértékűség általánosan elfogadott előfeltétele, vagyis a biológiai egyenértékűség 80-125 % közötti értéke, a Rigevidonra vonatkozóan megfelelőnek tekinthető, mivel ez kielégítő módon igazolja a teljesítményét, mint egy lényegében hasonló készítmény teljesítményét, a felszívódás sebessége és mértéke vonatkozásában.

Azon megállapítások alapján, hogy

- ⇒ a kombinált orális fogamzásgátlók megfelelő fogamzásgátló hatása igazolható volt még a Rigevidonnál és a csak progesztogént tartalmazó készítményeknél kisebb adagban is,
- ⇒ a Rigevidon néhány tagállamban úgy van jelen a piacon, hogy a nem megfelelő hatékonyság vagy biztonságosság semmilyen jele nem tapasztalható,
- ⇒ a szteroidok plazma koncentrációjában az egyének között és az egy egyénen belül tapasztalható jelentős eltérések ellenére a 0,030 mg etinilösztradiolt és 0,150 mg levonorgesztrelt tartalmazó kombinált orális fogamzásgátlók nagy fogamzásgátló hatékonysága folyamatosan igazolható,
- ⇒ nincs szoros összefüggés a plazma szteroid szintje és a fogamzásgátlás hatékonysága között,

- ⇒ a progesztogének és az etinilösztadiol farmakokinetikája nem utal megfelelően olyan biztonságossági paraméterekre, mint a méhnyálkahártya vérzései vagy a gyakori nem kívánt hatások, sem pedig az olyan ritka hatásokra, mint a thromboembolia kockázata,
- ⇒ a 0,030 mg etinilösztadiolt és 0,150 mg levenorgesztrelt tartalmazó kombinált orális fogamzásgátlóval kapcsolatban nem merül fel olyan biztonságossági kérdés, ami miatt a készítményt a szűk terápiás indexű gyógyszerek kategóriájába kellene sorolni.

Az a következtetés vonható le, hogy a szűkebb elfogadhatósági határértékű biológiai egyenértékűség vizsgálatok nem járulnának hozzá ahhoz, hogy a biztonságossági és hatékonysági adatok a Rigevidonra extrapolálhatók legyenek. Ezért a biológiai egyenértékűség széles körben elfogadott előfeltétele, vagyis a biológiai egyenértékűség 80-125 %-on belüli igazolása, a Rigevidonra megfelelőnek tekinthető.

Következésképpen a CHMP ajánlása szerint nem merülnek fel kifogások a Rigevidon forgalomba hozatali engedélyének megadásával szemben.

III. MELLÉKLET
RIGEVIDON
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

Megjegyzés: Ezt az alkalmazási előírást az levonorgesztrel és etinilösztradiol -tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó bizottsági határozat 29. cikkéhez mellékeltek. A szöveg abban az időpontban érvényes volt.

Amennyiben szükséges, a bizottsági határozat után a tagállami illetékes hatóságok fogják a terméktájékoztatót aktualizálni. Azaz ez az alkalmazási előírás nem feltétlenül egyezik meg a jelenleg érvényben lévő szövegezéssel.

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Rigevidon bevont tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mikrogramm levonorgesztrel és 30 mikrogramm etinilösztadiol tablettánként.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont tablettá

Fehér színű, domború felületű, kerek bevont tablettá.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Orális fogamzásgátlás.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

Hogyan kell szedni a Rigevidont?

A tablettákat a buborékfólián feltüntetett irányban haladva, minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban kell bevenni.

21 egymást követő napon keresztül naponta 1 tablettát kell bevenni. A következő csomag megkezdése előtt 7 napos gyógyszereszünetet kell tartani. Az utolsó tablettá bevétele követő 2.-3. napon általában bekövetkezik a megvonásos vérzés, mely nem feltétlenül fejeződik be a következő csomag megkezdésének időpontjáig.

Hogyan kell elkezdni a Rigevidon szedését?

Amennyiben az előző hónapban nem történt hormonális fogamzásgátlás:

A menstruáció első napján kell elkezdni a tabletták szedését. A tablettá szedése a ciklus 2.-5. napján is elkezdhető, ebben az esetben azonban az első ciklus első 7 napján ajánlatos kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátlás (barrier módszer) alkalmazása.

Más kombinált fogamzásgátló készítményről (kombinált orális fogamzásgátló készítmény, hüvelyi gyűrű, transzdermális tapasz) történő áttérés:

A Rigevidon szedését lehetőleg a korábban használt készítmény utolsó, hatóanyagot tartalmazó tablettájának bevétele (ill. a hüvelyi gyűrű vagy transzdermális tapasz eltávolítását) követő napon, legkésőbb azonban az előzőleg alkalmazott készítmény adagolási útmutatójában előírt gyógyszereszünet (vagy placebo-periódus, gyűrű-, ill. tapaszmentes időszak) befejeződését követő napon kell elkezdni.

Kizárólag progesztogént tartalmazó készítményről (mini-tablettá, injekció, implantátum) történő áttérés:

A progesztogén mini-tablettát szedők bármikor, az implantátumot használók az implantátum eltávolításának napján, az injekciós készítménnyel kezelt nők a következő injekció esedékessé válásának napján kezdhetik el ezt a készítményt szedni. Mind a három esetben tanácsos azonban barrier-elvű fogamzásgátló eszközt is használni a tablettaszedés első 7 napján.

Az első trimeszterben történt abortusz utáni alkalmazás:

A tabletta szedése azonnal elkezdhető; ebben az esetben nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszereket alkalmazni.

Szülés, vagy második trimeszterben történt abortusz utáni alkalmazás:

Szojtatás - lásd a 4.6 pontban.

A tabletta szedését a szülést, vagy a második trimeszterben történt abortuszt követő 21.-28. napon kell elkezdni, ugyanis a szülés utáni időszakban fokozott a thromboemboliás szövődmények kockázata. Ha a tabletta bevételét ennél későbbre halasztják, akkor az első 7 napban barrier-elvű fogamzásgátló eszközt is alkalmazni kell. Mindazonáltal, ha ezt megelőzően már sor került nemi együttlétre, ki kell zárni a terhesség lehetőségét, vagy a következő menstruáció idejére kell halasztani a tabletta szedésének elkezdését.

Mi a teendő, ha egy tabletta bevétele kimaradt?

Abban az esetben, ha kevesebb mint 12 óra telt el az esedékes tabletta bevételének időpontja óta, nem csökken a fogamzásgátlás hatékonysága. Ebben az esetben minél előbb be kell venni az elfelejtett tablettát. A többi tabletta bevétele a szokott időben történjen.

Abban az esetben, ha több mint 12 óra telt el az esedékes tabletta bevételének tervezett időpontja óta, csökkenhet a fogamzásgátlás hatékonysága. Ebben az esetben a következő alapszabályokat kell alkalmazni:

1. A tabletta szedését sohasem szabad 7 napnál hosszabb időre félbeszakítani.
2. A hypothalamus-hypophysis-petefészek rendszer működésének megfelelő mértékű gátlásához 7 napon keresztül, folyamatosan szedni kell a tablettát.

Mindezek alapján, a mindennapi gyakorlatban a következők javasolhatók:

1. hét

Mihamarabb be kell venni a kimaradt tablettát – még abban az esetben is, ha adott esetben 2 tablettát kell egyszerre bevennie. Ezt követően az előírt időpontokban kell szedni a tablettát, azonban 7 napon keresztül barrier-elvű fogamzásgátló eszközt (pl. óvszert) is használni kell. Ha a megelőző 7 napos időszakban nemi együttlétre került sor, nem zárható ki a terhesség lehetősége. A teherbe esés kockázata annál nagyobb minél több tabletta bevétele maradt el, és ez minél közelebb esik a gyógyszermentes időszak kezdetéhez.

2. hét

Mihamarabb be kell venni a kimaradt tablettát – még abban az esetben is, ha adott esetben 2 tablettát kell egyszerre bevennie. Ezt követően az előírt időpontokban kell szedni a tablettát. Abban az esetben, ha az illető a tabletta kimaradásának napját megelőző 7 napos időszakban pontosan szedte a tablettát, nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszereket alkalmazni. Ellenkező esetben, vagy ha egynél több tabletta maradt ki, akkor 7 napon keresztül egyéb fogamzásgátló eljárásokat kell alkalmazni.

3. hét

Ebben az időszakban – a közelgő gyógyszereszünet miatt – már rendkívül nagy a fogamzásgátlás elégtelenné válásának veszélye. Mindazonáltal, a tablettaszedés ütemezésének módosításával biztosítható valamelyes fogamzásgátló hatás. A következőkben ismertetett két lehetőség valamelyikének alkalmazása esetén nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszereket alkalmazni – feltéve, ha a megelőző 7 napos időszakban pontosan történt a tabletták szedése. Ellenkező esetben az első lehetőséget kell választani és az elkövetkező 7 napos időszakban kiegészítő fogamzásgátló eljárást kell alkalmazni.

1. Mihamarabb be kell venni a kimaradt tablettát, még abban az esetben is, ha adott esetben 2 tablettát kell egyszerre bevennie. Ezt követően az előírt időpontokban kell szedni a tablettát. A buborékcsoomagolásban lévő utolsó tabletta bevétele után haladéktalanul – gyógyszereszünet közbeiktatása nélkül – el kell kezdeni a következő csomag szedését. Bár a megvonásos vérzés ebben az esetben csak a második csomag szedésének befejezésekor jelentkezik, időközben felléphet pecsételő, vagy áttöréses vérzés.

2. Másik lehetőség, hogy a nő nem folytatja tovább a már megkezdett csomagot, hanem (a kimaradt tabletták napjait is beleszámítva) legfeljebb 7 napos gyógyszerszünetet tart, majd új csomagot megkezdve folytatja a tabletták szedését. Abban az esetben, ha a kimaradt néhány tablettát és a gyógyszerszünet ideje alatt nem jelentkezik megvonásos vérzés, nem zárható ki a terhesség lehetősége.

Teendő hányás/hasmenés esetén

Ha hányás fordul elő a tabletták bevitelét követő 3-4 órán belül, a hatóanyagok megfelelő felszívódása nem garantált. Ebben az esetben az előző szakaszban leírt, a kimaradt tabletták pótlására vonatkozó útmutatásokat kell követni. Hasmenés csökkentheti a hatásosságot a nem tökéletes felszívódás miatt. Ha a nő nem kívánja felborítani a már megkezdett csomagban lévő tabletták szedésének rendjét, akkor egy másik csomagból kell tablettá(ka)t bevennie.

A menstruáció időpontjának módosítása vagy elhalasztása:

Abban az esetben, ha a nő késleltetni szeretné a menstruáció kezdetét, a következő csomag Rigevidon szedését a jelenlegi csomagban található utolsó tabletták bevétele után, gyógyszerszünet közbeiktatása nélkül, folytatni kell. A menstruáció késleltetése tetszőleges ideig folytatható a második csomag befolyezéséig. A menstruáció késleltetésének ideje alatt áttöréses, ill. pecsételő vérzés jelentkezhet. A Rigevidon tabletták rendszeres szedését a szokásos, 7 napos gyógyszerszünet közbeiktatása után lehet folytatni.

Abban az esetben, ha a nő a hét más napjára kívánja időzíteni a menstruáció kezdetét, tetszés szerinti számú nappal lerövidítheti a gyógyszerszünet időtartamát. Minél rövidebb azonban a gyógyszerszünet, annál nagyobb a veszélye annak, hogy elmarad a megvonásos vérzés és a második csomag ideje alatt áttöréses, ill. pecsételő vérzés jelentkezik (éppúgy, mint a menstruáció elhalasztása esetén). Mindenképpen hangsúlyozni kell azonban, hogy a gyógyszerszünet időtartamát nem szabad meghosszabbítani.

4.3 Ellenjavallatok

A következőkben felsorolt betegségekben és állapotokban nem szabad kombinált orális fogamzásgátlókat szedni. Abban az esetben, ha a fogamzásgátló szedésének ideje alatt jelentkezik valamelyik a felsorolt betegségek közül, haladéktalanul abba kell hagyni a készítmény alkalmazását:

- fennálló vagy a kórelőzményben szereplő vénás thromboemboliás betegség (pl. mélyvénás thrombosis, tüdőembolia), rizikófaktorokkal vagy azok nélkül (lásd 4.4);
- fennálló vagy a kórelőzményben szereplő artériás thromboemboliás szövődmények (elsősorban myocardiális infarctus, cerebrovasculáris szövődmények – lásd 4.4);
- vénás vagy artériás thrombosis jelentős rizikófaktorainak fennállása vagy többféle rizikófaktor társulása (lásd 4.4);
- thrombosis kialakulására figyelmeztető tünetek a kórelőzményben (pl. tranziens ischaemiás attack (TIA), angina pectoris);
- terhesség vagy annak gyanúja (lásd 4.6);
- cardiovascularis elváltozások (pl. szívbetegség, billentyűhiba, szívritmuszavarok);
- súlyos hypertonia;
- micro- vagy macroangiopathiával járó diabetes mellitus;
- vasculáris eredetű szembetegség;
- rosszindulatú emlődaganat;
- rosszindulatú endometrium-daganat vagy más ösztrogén-függő tumor, ill. annak gyanúja;
- súlyos vagy aktív májbetegségek, ahol a májfunkciós vizsgálatok eredményei nincsenek a normál tartományon belül;
- fennálló vagy a kórelőzményben szereplő (jó-, vagy rosszindulatú) májdaganat;
- tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzés;
- fokális neurológiai tünetekkel járó migrén;
- a készítmény hatóanyagaival, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kombinált orális fogamzásgátlás elkezdését megelőző kivizsgálás

Kombinált orális fogamzásgátló rendelése, vagy alkalmazásának újakezdése előtt pontos személyes és családi anamnézist kell felvenni és teljes körű fizikális vizsgálatot kell végezni. Ennek során szem előtt kell tartani az ellenjavallatokat (lásd 4.3) és az ebben a pontban közölt figyelmeztetéseket. Az orális fogamzásgátló alkalmazásának ideje alatt legalább évente meg kell ismételni az orvosi vizsgálatot. Az időszakos orvosi vizsgálat már csak azért is szükséges, mert a fogamzásgátló szedésének ideje alatt is kialakulhatnak a kombinált orális fogamzásgátlók alkalmazásának ellenjavallatai között számon tartott állapotok (pl. TIA), ill. megjelenhetnek bizonyos rizikófaktorok (pl. örökletes vénás vagy artériás thrombosis). Az ellenőrző vizsgálatok gyakoriságát és jellegét egyedileg kell meghatározni. Mindazonáltal, különösen fontos teendő a vérnyomás ellenőrzése, az emlők, a hasi és kismedencei szervek állapotának vizsgálata, a cervix-cytologia és a megfelelő laboratóriumi vizsgálatok elvégzése.

Figyelmeztetések

Figyelmeztetni kell a nőket, hogy az orális fogamzásgátlók nem nyújtanak védelmet a HIV-fertőzéssel (AIDS) és más nemi úton terjedő betegségekkel szemben. Ha az utóbbiak, vagy HIV-fertőzés veszélye áll fenn, a nemi együttlétek során mindenkor ajánlatos óvszert használni, esetleg további fogamzásgátló eljárással kiegészítve.

A dohányzás fokozza az orális fogamzásgátlók súlyos cardiovascularis mellékhatásainak kockázatát. Ez a kockázat az életkor előrehaladtával és a dohányzás intenzitásával arányosan nő, ill. különösen kifejezett a nők 35 évesnél idősebb korosztályában. Az orális fogamzásgátlót szedő nőknek nyomtatékosan tanácsolni kell a dohányzás mellőzését. A dohányzó, 35 évesnél idősebb nőknek más fogamzásgátló eljárást kell alkalmazniuk.

Abban az esetben, ha bármelyik fennáll a következőkben felsorolt állapotok/rizikófaktorok közül, gondosan mérlegelni kell a kombinált orális fogamzásgátlók alkalmazásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit, ill. ezeket az érintett felhasználóval is meg kell beszélni. Figyelmeztetni kell a nőket, hogy haladéktalanul forduljon orvoshoz, ha a tabletta szedésének ideje alatt észleli az említettek kialakulását, súlyosbodását, vagy kiújulását. Az orvosnak ezt követően döntenie kell, hogy szükséges-e abbahagyni a tabletta szedését.

1. Szív-érrendszeri betegségek

Epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján, a kombinált orális fogamzásgátlók fokozhatják az artériás és vénás thrombosis, ill. a thromboemboliás betegségek (pl. myocardialis infarctus, stroke, mélyvénás thrombosis, és tüdőembolia) kialakulásának kockázatát.

A fentiek kialakulására figyelmeztető tünetek (pl. heves fejfájás, látászavar, magas vérnyomás, mélyvénás thrombosis vagy tüdőembolia tünetei) jelentkezésekor abba kell hagyni a tabletta szedését.

Bármelyik orális fogamzásgátló alkalmazása során kialakulhat a vénás thromboembolia (VTE), amely mélyvénás thrombosis és/vagy pulmonalis embolia formájában jelentkezik. A fogamzásgátlót nem szedő nők esetében 0,5-1/10 000 nőév, az alacsony ösztrogén-tartalmú (<50 µg etinilösztadiol) készítményt szedők esetében legfeljebb 4/10 000 nőév a VTE becsült kockázata. Az orális fogamzásgátlás ideje alatt sokkal ritkábban fordul elő VTE, mint a terhesség időszakában (6/10 000 nőév).

Rendkívül ritkán más ereken (pl. a máj, a mesenterium, a vese, és a retina vénáiban, valamint artériákban) is észleltek thrombosiszt orális fogamzásgátlókat szedő nőknél. Nincs egységes állásfoglalás arról, hogy az orális fogamzásgátló alkalmazása közrejátszott-e a szövődmények kialakulásában.

A következő tényezők növelik a (vénás vagy artériás) thromboembolia kockázatát:

- életkor;

- dohányzás (a 35 évesnél idősebb nőknek mellőzniük kell a dohányzást, ha kombinált orális fogamzásgátlót kívánnak szedni);
- örökletes hajlam (pl. testvér vagy szülő által fiatal korban elszenvedett vénás, vagy artériás thromboembolia). Örökletes hajlam gyanújának fennállása esetén a nőt szakorvoshoz kell irányítani, mielőtt dönt az orális fogamzásgátló használatáról;
- obesitas (testtömeg-index $>30 \text{ kg/m}^2$);
- dyslipoproteinaemia;
- hypertonia;
- szívbillentyű-betegség;
- pitvarfibrillatio;
- tartós immobilizáció, megterhelő műtéti beavatkozás, a végtagokon végzett műtétek, súlyos trauma. Ezekben az állapotokban (elektív műtétek előtt legalább 4 héttel) ajánlatos felfüggeszteni, és csak a teljes gyógyulást követő 2 hét elteltével újratekdeni az orális fogamzásgátló szedését.

A varicositas és a felszínes thrombophlebitis kóroki szerepével kapcsolatban nincs egységes álláspont.

A puerperalis időszakban a thromboembolia fokozott kockázatát szem előtt kell tartani (lásd 4.6).

A következő betegségekben szintén felléphetnek érrendszeri szövődmények: diabetes mellitus, systemas lupus erythematosus, haemolyticus uraemiás syndroma, krónikus gyulladásos bélbetegségek (pl. Crohn-betegség, colitis ulcerosa), valamint sarlósejtes anaemia.

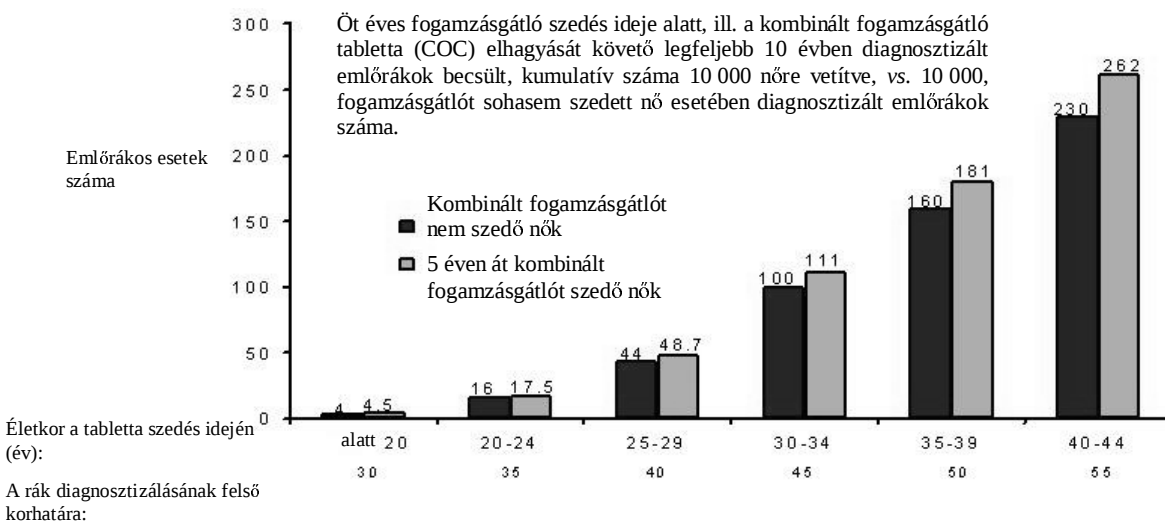
Mérlegelni kell az orális fogamzásgátló szedésének azonnali abbahagyását, ha a készítmény alkalmazásának ideje alatt nő a migrénes rohamok gyakorisága, ill. fokozódik a súlyosságuk (mindez ugyanis agyi vascularis történés tünete is lehet).

Vénás vagy artériás thromboemboliára való örökletes, ill. szerzett hajlamot tükröző biokémiai elváltozások: aktivált protein C (APC) rezisztencia, hyperhomocysteinaemia, antithrombin-III hiány, protein C hiány, protein S hiány, antifoszfolipid antitestek (anticardiolipin antitestek, lupus antikoaguláns).

2. *Daganatok*

Néhány epidemiológiai vizsgálat során a méhnyak rák fokozott kockázatát állapították meg hosszú ideje orális fogamzásgátlót szedők körében. Nem ítéltető meg azonban pontosan, hogy ezt az eredményt milyen mértékben befolyásolta a szexuális viselkedés vagy más tényezők, pl. humán papillomavirus (HPV) fertőzés jelenléte.

54 epidemiológiai vizsgálat meta-analízise szerint a kombinált orális fogamzásgátlót szedő nőkben az emlőrák kockázata enyhén emelkedett (relatív kockázat $RR=1,24$). Ez a megnövekedett kockázat fokozatosan csökkent a szedés abbahagyását követő 10 év múlva. Mivel 40 éves kor alatt az emlőrák ritkán fordul elő, a diagnosztizált esetek számában bekövetkezett növekedés a jelenleg és korábban fogamzásgátlókat használók körében kicsi összehasonlítva az emlőrák kockázatával egész életük folyamán.



Az említett vizsgálatok nem bizonyították, hogy valóban szerepe volt-e a fogamzásgátló-szedésnek az emlőrák kialakulásában. A fokozott kockázat összefüggésben állhat azzal, hogy a tablettaszedőkben hamarabb felfedezik az emlőrákot, és összefüggésben állhat a tabletta biológiai hatásával is, vagy esetleg mindkét tényező szerepet játszhat az emlőrák kockázatának kialakulásában. A tablettát szedőkben diagnosztizált emlőrákok kevésbé előrehaladottak, mint a tablettát nem használókban.

Kombinált orális fogamzásgátlókat szedők esetében benignus és malignus májdaganatok kialakulását észlelték. Egyes esetekben ezek az elváltozások életveszélyes hasúri vérzést okoztak. Fogamzásgátlót szedő nők esetében jelentkező heves felhasi fájdalom, májnagyobbodás, vagy hasüregi vérzés tünetei esetén a hepatoma lehetőségét is számításba kell venni.

3. Egyéb betegségek

Fennálló, vagy a családi kórelőzményben szereplő hypertriglyceridaemia esetén az orális fogamzásgátlók szedése fokozhatja a pancreatitis kialakulásának kockázatát.

A májműködés akut, vagy krónikus zavara esetén a májfunkciós próbák eredményeinek normalizálódásáig ajánlatos felfüggeszteni a készítmény szedését. Beszűkült májműködésű betegekben csökkenhet a szteroid hormonok metabolizmusa.

A fogamzásgátlót szedő hyperlipidaemiás nők állapotát gondosan ellenőrizni kell.

Bár orális fogamzásgátlót szedő nők körében gyakran észlelhető vérnyomás-emelkedés, a klinikailag jelentős növekedés ritka. Ha tartósan fennmaradó és klinikailag jelentős hypertensio alakul ki orális fogamzásgátló alkalmazása során, a tabletta szedését abba kell hagyni, és a magas vérnyomást kezelni kell. A tensio normalizálódása után megfelelő antihypertensív terápia mellett a tabletta szedésének folytatása mérlegelhető.

Terhesség, ill. kombinált orális fogamzásgátlók szedése során az alábbi állapotok előfordulhatnak, ill. rosszabbodhatnak, bár nincs egyértelmű összefüggés köztük és a tabletta használata között: cholestaticus icterus és/vagy pruritus; epekőképződés; porphyria; systemás lupus erythematosus; haemolyticus uraemiás syndroma; Sydenham-chorea; herpes gestationis; otosclerosis okozta halláscsökkenés.

Az orális fogamzásgátlók befolyásolhatják a perifériás szövetek inzulin-rezisztenciáját és a glükóztoleranciát. Ezt szem előtt tartva a fogamzásgátló szedésének ideje alatt gondosan monitorozni kell a cukorbeteg nők állapotát.

A Rigevidon tabletta laktózt és szacharózt is tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban illetve ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető.

Crohn-betegség, ill. colitis ulcerosa kialakulását is észlelték kombinált orális fogamzásgátlókat szedő nők körében.

Chloasma jelentkezhethet főleg, ha chloasma gravidarum is előfordult korábban. Az erre az elváltozásra hajlamos nőknek a fogamzásgátló szedésének ideje alatt kerülniük kell a napozást és az ultraibolya sugárzást.

Szemészeti elváltozások

Orális fogamzásgátlót szedő nők esetében retina-thrombosis kialakulásáról számoltak be. Ismeretlen eredetű, részleges vagy teljes látásvesztés, proptosis vagy diplopia, papilla-oedema, ill. a retinán keletkezett érelváltozások észlelésekor abba kell hagyni az orális fogamzásgátlást.

Ha az orális fogamzásgátlás ideje alatt súlyos depresszió alakul ki, ajánlatos abbahagyni a tabletta szedését és más fogamzásgátló eljárás alkalmazására áttérni. Ezzel párhuzamosan meg kell próbálni kideríteni, hogy az orális fogamzásgátló idézte-e elő a panaszokat. A kórelőzményben szereplő depresszió esetén gondos ellenőrzés szükséges és a betegség tüneteinek kiújulásakor abba kell hagyni az orális fogamzásgátló szedését.

A Rigevidon tabletta alkalmazásának ideje alatt nem szabad orbáncfű (*Hypericum perforatum*) kivonatot tartalmazó készítményeket szedni, mert ezek hatására csökkenhetnek a vérplazma hormonszintjei és a Rigevidon fogamzásgátló hatékonysága (lásd 4.5).

A fogamzásgátlás hatékonyságának csökkenése

Az orális fogamzásgátlók hatékonyságát a tabletták rendszeres szedésének elmulasztása, hányás (lásd 4.2), továbbá egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek is csökkenthetik (lásd 4.5).

A menstruációs ciklus zavarai

Minden kombinált orális fogamzásgátló előidézhet rendszertelen (pecsételő vagy áttöréses) vérzést – különösen a szedés első hónapjában. Ennek megfelelően, a rendszertelen vérzések klinikai kivizsgálásával célszerű megvárni a hormonális egyensúly stabilizálódását; ehhez általában 3 ciklus szükséges.

Perzisztáló, vagy szabályos ciklusok után jelentkező rendszertelen vérzés esetén elsősorban a nem-hormonális okokat, vagyis terhesség, ill. a malignus daganat lehetőségét kell kizárni. Ha ez megtörtént, akkor a korábbinál nagyobb hormontartalmú orális fogamzásgátló alkalmazása jöhet szóba.

Egyes nőkben nem jelentkezik megvonásos vérzés a gyógyszerszünet ideje alatt. Abban az esetben, ha a nő a 4.2 pont útmutatásainak megfelelően szedte a tablettát, valószínűtlen a terhesség. Mindazonáltal, ha a nő az első megvonásos vérzés esedékes időpontját megelőzően nem tartotta be ezeket az útmutatásokat, vagy két alkalommal maradt ki a megvonásos vérzés, el kell végezni a terhességi próbát és csak ezután folytatható a fogamzásgátló szedése.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nemi hormonok clearance-ét fokozó gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor áttöréses vérzés léphet fel, ill. csökkenhet a fogamzásgátlás hatékonysága. Ez a kölcsönhatás hidantoinok (pl. fenitoin), barbiturátok, primidon, karbamazepin, és rifampicin esetében bizonyított. Egyéb hatóanyagok, melyek feltehetően csökkenthetik az orális fogamzásgátlók hatékonyságát: oxkarbazepin, topiramát, griseofulvin. Valószínű, hogy a felsorolt gyógyszerek a máj enzimrendszerének indukciója révén lépnek kölcsönhatásba az orális fogamzásgátlókkal. A maximális enzimindukció eléréséhez általában 2-3 hét szükséges, ezt követően azonban a gyógyszerek elhagyása esetén is 4 héten keresztül fokozott maradhat az enzimaktivitás. Egyes antibiotikumok (pl. ampicillin, tetraciklinek) egyidejű alkalmazása

során is beszámoltak a fogamzásgátló hatás elégtelenné válásáról; e kölcsönhatás mechanizmusa azonban nem ismert.

Bármelyik enzim-induktor hatóanyag rövid távú alkalmazása során (vagyis a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt, ill. a kezelés befejezését követő 4 héten keresztül) barrier-elvű fogamzásgátló módszerrel kell kiegészíteni az orális fogamzásgátló nyújtotta védelmet. Az említett antibiotikumok rövid távú alkalmazásakor a kezelés ideje alatt, ill. annak befejezése után további 7 napon keresztül szükséges barrier-elvű fogamzásgátló eszközt alkalmazni. Abban az esetben, ha az orális fogamzásgátló hatékonyságát gyógyszerkölcsönhatás révén csökkentő készítmény alkalmazásának befejezése előtt fogy el az éppen használt Rigevidon csomag tartalma, akkor azonnal, gyógyszereszünet közbeiktatása nélkül el kell kezdeni a következő csomag tablettá szedését. Ebben az esetben csak az utóbbi, második csomag szedésének befejezése után várható megvonásos vérzés. Ha ez mégsem következik be, orvosi vizsgálat szükséges a terhesség lehetőségének kizárása céljából.

Az említett gyógyszerekkel végzett hosszú távú kezelés ideje alatt célszerű más fogamzásgátló eljárást alkalmazni.

Orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

A gyógynövény-készítményként használatos orbáncfű (*Hypericum perforatum*) kivonata felfüggesztheti a Rigevidon fogamzásgátló hatását, ezért egyidejű alkalmazásuk kerülendő. Alkalmazása esetén áttörésszerű vérzésről, ill. nem kívánt terhesség kialakulásáról számoltak be. Mindezek az orbáncfű kivonat gyógyszer metabolizáló enzimeket indukáló hatásának következményei. Az enzimindukáló hatás az orbáncfű kivonat szedésének abbahagyása után még akár 2 héten keresztül fennállhat.

Az egyidejűleg adott ritonavir szintén, a májenzimek indukálásával csökkentheti a fogamzásgátló hatékonyságát.

A Rigevidon tablettá szedésének ideje alatt megemelkedhet az egyidejűleg alkalmazott ciklosporin, ill. diazepam (és más hidroxilezett benzodiazepinek) plazmaszintje. Ez a kölcsönhatás minden bizonnyal a hepaticus elimináció gátlására vezethető vissza.

A Rigevidon hatóanyagai hatására megnőhet az imipramin biohasznosulása és e miatt fokozódhat a toxikus mellékhatások kockázata.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

A fogamzásgátló szteroidok alkalmazásának ideje alatt módosulhatnak bizonyos laboratóriumi vizsgálatok (pl. a máj-, pajzsmirigy-, mellékvese-, és vesefunkciós vizsgálatok) eredményei; megváltozhat a vérplazma transzportfehérjéinek (pl. a kortikoszteroid-kötő globulin) vérszintje, a lipid/lipoprotein frakciók részaránya; valamint a szénhidrát-anyagcsere, a véralvadás, és a fibrinolysis paraméterei. A változás mértéke rendszerint nem haladja meg a laboratóriumi normáltartományt.

Más gyógyszerek egyidejű alkalmazása előtt ajánlatos az illető készítmények alkalmazási előírását is áttanulmányozni a lehetséges kölcsönhatások megismerése érdekében.

4.6 Terhesség és szoptatás

A terhesség ideje alatt nem javallt a Rigevidon tablettá szedése. Ha a készítmény alkalmazásának ideje alatt alakul ki terhesség, azonnal abba kell hagyni a hormonális fogamzásgátlást.

A levonorgesztrel, a klinikai gyakorlatban, a hormonális fogamzásgátlás ellenére kialakult terhességekről gyűjtött kis számú adat alapján, önmagában nem magzatkárosító hatású.

Az epidemiológiai vizsgálatok többségének eredményei szerint a terhességet megelőzően fogamzásgátlókat szedő nők utódait nem fenyegeti a veleszületett rendellenességek fokozott kockázata; ill. a terhesség korai szakában – annak felismerése előtt – szedett ösztrogén és progesztogén kombinációk nem fejtenek ki teratogén hatást.

A kombinált orális fogamzásgátlók csökkenthetik az anyatej elválasztását és megváltoztathatják annak összetételét. Ennek megfelelően, a szoptatás ideje alatt általában nem, csak a csecsemő elválasztása után javasolt a fogamzásgátlók szedése. A fogamzásgátló szteroidok és/vagy metabolitjaik kis mennyiségben kiválasztódhatnak az anyatejbe.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Rigevidon nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Viszonylag ritka, azonban jelentős és a kezelés félbeszakítását indokoló mellékhatások:

- artériás thromboembolia (legfőképpen myocardiális infarctus, agyi vasculáris szövődmények);
- vénás thromboembolia (phlebitis, tüdőembolia);
- artériás hypertonia, koszorúér-betegség;
- hyperlipidaemia (hypertriglyceridaemia és/vagy hypercholesterinaemia), diabetes mellitus;
- erős emlőfájdalom, jóindulatú mastopathia;
- hypophysis adenoma és (ritkán galactorrhoeával járó) prolactinoma;
- erős, rendellenes fejfájás, migrén, szédülés, látászavarok;
- epilepszia súlyosbodása;
- májadenoma, cholestatikus sárgaság;
- chloasma.

Gyakrabban előforduló, azonban a kezelés abbahagyását nem indokló mellékhatások (más kombinált orális fogamzásgátlóra való áttérés megfontolandó):

- émelygés, enyhe fejfájás, testsúly-gyarapodás, ingerlékenység, „nehéz végtag” érzés;
- emlőfeszülés, pecsételő vérzés, oligo- vagy amenorrhoea, libidó-változások;
- kontaktlencse viselésekor jelentkező szemirritáció.

Ritka mellékhatások:

- acne, seborrhoea, hypertrichosis;
- depresszió;
- hányás;
- allergiás reakciók.

Egyéb: cholelithiasis

A készítmény szedésének abbahagyása után:

- hormonális fogamzásgátlást követő amenorrhoea.

Az orális fogamzásgátlás abbahagyása után amenorrhoea és anovulatio léphet fel (a kórelőzményben szereplő, rendszertelen ciklusok esetén ez sűrűbben fordul elő). Ezek a rendellenességek általában spontán megszűnnek. Ha hosszabb ideig fennállnak, akkor bármiféle további gyógyszer alkalmazása előtt ellenőrizni kell az agyalapi mirigy működését.

4.9 Túladagolás

Nem észleltek súlyos, a készítmény túladagolásából származó egészségkárosodást. A túladagolás után émelygés, hányás, ill. fiatal lányok esetében csekély mértékű hüvelyi vérzés jelentkezhet. A készítmény antidotuma nem ismert; szükség esetén tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: progesztogének és ösztrogének fix kombinációi; ATC kód: G03AA07.

A Rigevidon fogamzásgátló hatása különböző tényezők kölcsönhatásán alapul. Legfontosabb ezek közül az ovuláció gátlása, valamint a cervixnyák tulajdonságainak módosítása.

A kombinált, alacsony hormondózist (0,15 mg levonorgesztrelt és 0,03 mg etinilösztadiolt) tartalmazó monofázisos fogamzásgátlók Pearl-indexe 0,1 terhesség/100 nőév (módszer hiba).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Levonorgesztrel

Felszívódás:

A szájon át adott Rigevidonból a levonorgesztrel rövid idő alatt és teljes mértékben felszívódik a tápcsatornából. Biohasznosulása hozzávetőleg 100%-os; nem megy keresztül fist-pass metabolizmuson.

Eloszlás:

A vérkeringésben java részben albuminhoz és szexhormon-kötő fehérjéhez (SHBG) kötve található a levonorgesztrel.

Metabolizmus:

A levonorgesztrel elsősorban a $\Delta 4$ -3-oxo-csoport redukciójával, valamint a 2α , 1β és 16β pozíciókban bekövetkező hidroxilezéssel, majd az ezt követő konjugációval metabolizálódik. A vérkeringésben javarészt a 3α , 5β -tetrahidro-levonorgesztrel szulfát-származékai találhatók; míg a kiürülő mennyiség zömmel glükuronidokból áll. A natív levonorgesztrel egy része úgyszintén 17β -szulfátként van jelen a szisztémás keringésben. A metabolikus clearance inter-individuális ingadozása számottevő; részben erre vezethető vissza a betegekben mért levonorgesztrel plazmaszintek jelentős szórása.

Elimináció:

A levonorgesztrel eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) átlagosan 36 óra (a steady-state farmakokinetikai viszonyok kialakulása után). A natív vegyület és metabolitjai elsősorban a vizelettel ürülnek ki a szervezetből (40-68%); a széklettel ürülő hányad kb. 16-48%.

Etinilösztadiol

Felszívódás:

Az etinilösztadiol rövid idő alatt és teljes mértékben felszívódik a tápcsatornából, és a plazma csúskoncentráció kb. 1,5 óra múlva alakul ki. Abszolút biohasznosulása a preszisztémás konjugációt és a first-pass metabolizmust követően 60%. A plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) és a maximális plazmaszint (C_{max}) értéke hosszan tartó alkalmazás esetén kismértékben növekedhet.

Eloszlás:

A szisztémás keringésben az etinilösztadiol 98,8%-a plazmafehérjékhez (szinte kizárólag albuminhoz) kötődik.

Metabolizmus:

Az etinilösztadiol a vékonybél nyálkahártyájában és a májban preszisztémás konjugáción megy keresztül. A bélflóra baktériumai a közvetlen konjugációjával létrejött metabolitjából szabadabbá teszik az etinilösztadiolt, ami ismét felszívódhat a tápcsatornából (enterohepaticus körforgás). A metabolizmus legfőbb mechanizmusa a citokróm P450-mediált hidroxilezés, a legfontosabb metabolitok a 2-OH- és a 2-metoxi-etinilösztadiol. A 2-OH-etinilösztadiol kémiai reakcióra képes metabolitokká alakulni.

Elimináció:

Az etinilösztadiol eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) kb. 29 óra (26-33 óra); plazma clearance: 10-30 liter/óra. Az etinilösztadiol konjugátumai és metabolitjai egyenlő arányban ürülnek a vizelettel és a széklettel.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

Az etinilösztadiol és a levonorgesztrel akut toxicitása csekély. A különböző állatfajokon végzett preklinikai vizsgálatok eredményei – a jelentős különbségek miatt – kevésbé vonatkoztathatók az emberre.

Az ösztrogének állatkísérletben már viszonylag alacsony dózisban is embrio pusztulást és húgyivarszervi rendellenességeket okoztak, ill. a hím magzatok feminizációját idézték elő. A levonorgesztrel virilizáló hatást mutatott nőtény magzatban. Patkányon, egéren és nyúlön elvégzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok során – a nemi differenciálódásra kifejtett hatáson kívül – nem észleltek teratogén hatást.

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, carcinogenitási – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy – az alkalmazási előírás megfelelő pontjaiban említett kockázatokat leszámítva – a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

- vízmentes kolloid szilícium-dioxid
- magnézium-sztearát
- talkum
- kukoricakeményítő
- laktóz-monohidrát

Bevonat:

- szacharóz
- talkum
- kalcium-karbonát
- titán-dioxid (E171)
- kopovidon K90
- Makrogol 6000
- vízmentes kolloid szilícium-dioxid
- povidon K30
- karmellóz-nátrium

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 A csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium-PVC/PVDC buborékfólia.

Kiszerelések: 1×21, ill. 3×21 bevont tablettá.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
75009 Párizs
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA