

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Valstybė narė	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Belgija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Danija			Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Vokietija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Graikija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Airija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Italija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Liuksemburgas		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Nyderlandai		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Norvegija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Portugalija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Ispanija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Švedija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis
Jungtinė Karalystė		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolio 0,150 mg levonorgestrelis	Dengtos tabletės	Peroralinis

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS, KURIAS PRISTATO EUROPOS VAISTŲ AGENTŪRA

Mokslinės išvados

Vaisto RIGEVIDON (žr. I priedą), mokslinio įvertinimo SANTRAUKA

Netinkamas kombinuotųjų geriamųjų kontraceptikų (KGK) veikliųjų medžiagų poveikis gali tapti terapinės nesėkmės priežastimi, pvz., neapsaugoti nuo nėštumo, turinčio didelės įtakos žmogaus gyvenimui. Dėl netinkamo poveikio gali sutrikti ciklo kontrolė bei padidėti kraujavimo tarp menstruacijų galimybės, o tai gali sąlygoti vartojimo sutrikimus ar KGK vartojimo nutraukimą.

Antra vertus, literatūros apžvalga rodo, kad poveikis kiaušidžių funkcijai ir gimdos gleivinei pasireiškia vartojant žymiai mažesnes dozes nei tos, kurios yra šiuo metu patvirtintuose KGK. Šis teiginys prieštarauja nuostatai, kad KGK iš esmės pasižymi siaura terapinio poveikio sritimi veiksmingumo ir saugumo parametrų atžvilgiu. Be to, dideliu kontraceptiniu veiksmingumu pasižymi rinkoje esantys preparatai su mažesnėmis nei yra vaiste RIGEVIDON veikliųjų medžiagų dozėmis, taip pat dideliu kontraceptiniu veiksmingumu pasižymi ir vien progesterono metodai, kur skiriamos daug mažesnės dozės nei esančios KGK.

KGK iš esmės pasižymi didele farmakokinetinio poveikio įvairove. Svarbus KGK bruožas yra pačių vaistų ir vaisto poveikio atskiriems individams farmakokinetinio poveikio skirtumai. Tad vertinant farmakokinetinį poveikį, nėra pagrindo teigti, kad KGK, pvz., RIGEVIDON, turėtų būti priskirti siauro terapinio indekso preparatams. Tuo remiantis nuspręsta, kad dabartinė būtina bioekvivalentiškumo sąlyga, t.y. 80 – 125% bioekvivalentiškumo reikalavimas, keliamas vaistui RIGEVIDON, yra pagrįstas, nes jis pakankamai įrodytų vaisto įsisavinimo greičio ir įsisavinimo apimtys charakteristikas, lyginant su iš esmės panašiais preparatais.

Remiantis duomenimis, kad:

- ☐ tokiu pačiu kontraceptiniu veiksmingumu pasižymi KGK, kuriuose yra ir mažesnės veikliųjų medžiagų dozės nei vaiste RIGEVIDON, taip pat preparatai, kuriuose yra vien progesterono,
- ☐ RIGEVIDON yra registruotas kelių valstybių narių vaistų rinkose ir signalų apie jo nepakankamą veiksmingumą ar saugumą negauta,
- ☐ nepaisant didelių pačių vaistų ir vaisto poveikio atskiriems individams skirtumų vertinant steroidų koncentraciją plazmoje, KGK, kuriuose yra 0,030 mg etinilestradiolio ir 0,150 mg levonorgestrelio, parodė didelį ir dėsningą kontraceptinį veiksmingumą,
- ☐ yra labai maža sąsaja tarp steroidų kiekio plazmoje ir kontraceptikų veiksmingumo,
- ☐ progestogenų ir EE farmakokinetinės savybės pakankamai neatspindi nei saugumo parametrų, pvz., gimdos gleivinės kraujavimo ar dažnų nepageidaujamų reakcijų, nei retų poveikių, pvz., tromboembolijos pavojaus,
- ☐ nėra su saugumu susijusių priežasčių KGK, kuriuose yra 0,030 mg etinilestradiolio ir 0,150 mg levonorgestrelio, priskirti siauro terapinio indekso vaistams.

Padaryta išvada, kad siauresnių priimtino ribų bioekvivalentiškumo studijose gauti saugumo ir veiksmingumo duomenys nebūtų taikytini ir RIGEVIDON. Tuo remiantis nuspręsta, kad dabartinė būtina bioekvivalentiškumo sąlyga, t.y., 80 – 125% bioekvivalentiškumo reikalavimas, keliamas vaistui RIGEVIDON, yra pagrįstas.

Todėl Žmonėms skirtų vaistų komitetas nusprendė, kad dėl registravimo liudijimo suteikimo vaistui RIGEVIDON, prieštaravimų nėra.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

dengtų tablečių Rigevidon

Pastaba: ši Preparato charakteristikų santrauka yra vienintelis priedas, kuris buvo pridėtas prie Komisijos sprendimo dėl šios kreipimosi procedūros, kurios buvo imtasi remiantis 29 straipsniu dėl vaistų, kurių sudėtyje yra Levonorgestrelis ir Etinilestradiolis. Tuo metu tekstas galiojo.

Kaip reikalaujama, po Komisijos sprendimo valstybės narės kompetetingos įstaigos atnaujiną informaciją apie preparatą. Todėl ši Preparato charakteristikų santrauka nebūtinai atitinka dabartinį tekstą.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dengtos tabletės Rigevidon

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 150 mikrogramų levonorgestrelio ir 30 mikrogramų etinilestradiolio. Pagalbinės medžiagos išvardintos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Dengta tabletė

Baltos, abipus išgaubtos, apvalios tabletės

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Geriamasis kontraceptikas

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kaip vartojamas Rigevidon

Tabletės turi būti geriamos kasdien, apytiksliai tuo pačiu metu tokia tvarka, kokia jos yra išdėstytos pakuotėje.

Kasdien, 21 dieną iš eilės, yra geriama po vieną tabletę. Nauja pakuotė pradedama po 7 dienų pertraukos, kurios metu pasirodo mėnesinės. Menstruacinis kraujavimas dažniausiai atsiranda antrą arba trečią dieną po paskutinės tabletės išgėrimo ir gali būti nepasibaigęs, kai pradedama nauja pakuotė.

Kaip pradėti vartoti Rigevidon

Jei moteris paskutinį mėnesį nevartojo jokios kitos hormoninės kontracepcijos. Tabletės reikėtų pradėti gerti pirmą normalaus moters ciklo dieną (t.y. pirmą dieną, kai pasirodo menstruacinis kraujavimas). Galima pradėti gerti tabletes ir 2-5 dieną, tačiau pirmo tablečių vartojimo ciklo pirmąsias 7 dienas rekomenduojama naudoti papildomu barjeriniu kontracepcijos metodu.

Pradedant vartoti vietoj anksčiau vartoto kombinuotos hormoninės kontracepcijos metodo (kombinuotos geriamos tabletės, makšties žiedai ar odos pleistrai):

Moteris turėtų pradėti gerti Rigevidon iš karto, kai pabaigė paskutinę aktyvią tabletę iš vartotos kontraceptinių tablečių pakuotės (arba pašalino makšties žiedą, arba odos pleistrą), bet ne vėliau nei viena diena po įprastos buvusių kontraceptinių tablečių pertraukos (arba placebo, arba pertraukos be pleistro ar makšties žiedo).

Pradedant vartoti vietoj tik progesteroninės kontracepcijos metodo (tik progesterono turinčios tabletės (mini-pills), injekcijos, implantai)

Moteris gali pakeisti tik progesterono turinčias tabletes bet kurią dieną (jei naudojamas implantas – tą dieną kai jis pašalinamas, jei naudojamos injekcijos – tą dieną, kai turi būti skiriama kita injekcija). Visais šiais atvejais moteriai patariama pirmąsias 7 tablečių vartojimo dienas naudoti papildomu barjeriniu kontracepcijos metodu.

Po nėštumo nutūkimo pirmajame trimestre

Moteris turi pradėti gerti tabletes iš karto. Šiuo atveju papildoma kontraceptinė apsauga nereikalinga.

Po gimdymo arba nėštumo nutrūkimo antrajame trimestre

Žindančioms moterims – žr. 4.6 skyrių.

Moteriai patariama pradėti gerti tabletes 21-28 dieną po gimdymo arba nėštumo nutrūkimo antrajame trimestre, kadangi pogimdyminiame periode yra padidėjus tromboembolinių susirgimų rizika. Jei pradedama vėliau, pirmąsias 7 tablečių vartojimo dienas patariama naudotis papildomu barjeriniu kontracepcijos metodu. Ir jeigu moteris prieš tai jau buvo turėjusi lytinių santykių, prieš pradedant gerti tabletes turi būti ekskliuduojama nėštumo galimybė arba turėtų būti sulaukiama pirmojo menstruacinio kraujavimo.

Pamiršus išgerti tabletę

Jei užmirštama išgerti tabletę mažiau nei 12 valandų, kontraceptinė apsauga nesumažėja. Moteris turi išgerti užmirštą tabletę iš karto, kai ji tai prisimena, ir likusios tabletės yra geriamos įprasta tvarka.

Jei užmirštama tabletę išgerti ilgiau nei 12 valandų, gali sumažėti kontraceptinė apsauga. Užmiršus išgerti tabletes, reikėtų elgtis vadovaujantis šiomis dviem pagrindinėmis taisyklėmis:

1. Pertrauka tarp tablečių gėrimo negali būti ilgesnė nei 7 dienos.
2. Norint užtikrinti tinkamą pagumburio-posmegeninės liaukos-kiaušidžių sistemos slopinimą, reikalingas nepertraukiamas tablečių vartojimas septynias dienas.

Todėl kasdieninėje praktikoje siūloma vadovautis šiomis nuorodomis:

1 savaitė:

Moteris turi išgerti paskutinę užmirštą tabletę iš karto, kai tik ji tai prisimena, net jei tuo pačiu metu jai reiktų išgerti 2 tabletes. Po to tęsti tablečių gėrimą įprastu laiku. Sekančias 7 dienas ji turėtų naudotis papildomu barjeriniu apsaugos metodu, pvz. prezervatyvu. Jei per prieš tai buvusias 7 dienas moteris turėjo lytinių santykių, turi būti apgalvojama nėštumo galimybė. Kuo daugiau užmirštama išgerti tablečių ir kuo arčiau įprastos pertraukos, tuo didesnė nėštumo galimybė.

2 savaitė:

Moteris turi išgerti paskutinę užmirštą tabletę iš karto, kai tik ji tai prisimena, net jei tuo pačiu metu jai reiktų išgerti 2 tabletes. Po to tęsti tablečių gėrimą įprastu laiku. Jei 7 dienas prieš pamirštant išgerti tabletę visos kitos buvo išgertos teisingai, papildoma kontraceptinė apsauga nebūtina. Tačiau jei taip nėra, arba moteris užmiršo išgerti daugiau nei 1 tabletę, sekančias 7 dienas patariama naudotis papildomu kontracepcijos metodu.

3 savaitė:

Šiuo metu kontraceptinės apsaugos sumažėjimo rizika didėja dėl po to einančios pertraukos. Sumažėjusi kontraceptinė apsauga gali būti padidinama suregulius tablečių vartojimą. Todėl, vadovaujantis viena iš dviejų toliau pateiktų galimybių, nebūtina naudotis papildomu kontracepcijos metodu, jei yra užtikrinama, kad visos tabletės 7 dienos prieš užmirštąją buvo išgertos teisingai. Jei taip nėra, moteriai patariama vadovautis pirmąja iš šių dviejų galimybių ir sekančias 7 dienas naudotis papildomu kontracepcijos metodu.

1. Moteris turi išgerti paskutinę užmirštą tabletę iš karto, kai tik ji tai prisimena, net jei tuo pačiu metu jai reiktų išgerti 2 tabletes. Po to tęsti tablečių gėrimą įprastu laiku. Moteris turėtų pradėti naują pakuotę iš karto, kai tik pabaigia paskutinę tabletę iš prieš tai buvusios, t.y. nebus daroma pertrauka tarp pakuočių. Mėnesinės neturėtų atsirasti tol kol nepabaigiama antroji pakuotė, tačiau gali atsirasti tepimas arba nesavalaikis kraujavimas tablečių gėrimo metu.

2. Moteriai taip pat gali būti patariama nutraukti tablečių gėrimą iš einamosios pakuotės. Šiuo atveju ji turėtų daryti 7 dienų pertrauką, skaičiuojant ir tą dieną, kai buvo užmiršta išgerti tabletę, ir po to pradėti naują pakuotę.

Jei moteris buvo užmiršusi išgerti tabletę ir pirmos įprastos pertraukos metu nepasirodo mėnesinės, turi būti apgalvojama nėštumo galimybė.

Jei moteris vemia ar viduriuoja

Jei vėmimas atsiranda per 3-4 valandas po tabletės išgėrimo, gali sumažėti preparato rezorbcija. Šiuo atveju reikia vadovautis pateiktomis aukščiau nuorodomis, skirtomis atvejams, kai užmirštama išgerti tabletę. Viduriavimas gali sumažinti preparato poveikį, apsaugodamas nuo pilnos jo rezorbcijos. Jei moteris nenori keisti įprastos tablečių gėrimo tvarkos, ji turėtų išgerti reikalingą(-as) papildomą(-as) tabletę(-es) iš kitos pakuotės.

Norint pakeisti mėnesinių dieną:

Norint nukelti mėnesinių dieną, moteris, pabaigusi prieš tai buvusiąją pakuotę, turėtų toliau gerti Rigevidon iš naujos pakuotės be pertraukos. Pratęsimas gali būti daromas norimos trukmės tol kol pabaigiama antroji pakuotė. Pratęsimo metu moteriai gali atsirasti tepimas ar nesavalaikis kraujavimas. Reguliarus Rigevidon vartojimas vėl pradedamas po įprastos 7 dienų pertraukos.

Norėdama perkelti mėnesinių pirmą dieną į kitą savaitės dieną, nei įprasta vartojant tabletes esamu režimu, moteris gali sutrumpinti artimiausią pertrauką tiek dienų, kiek pageidaujama. Kuo trumpesnė pertrauka, tuo didesnė tikimybė, kad moteriai neatsiras mėnesinės ir kad antros pakuotės gėrimo metu atsiras tepimas ar nesavalaikis kraujavimas (kaip yra ir nukeliant mėnesinių dieną). Labai svarbu, kad pertrauka nebūtų prailginama.

4.3 Kontraindikacijos

Kombinuoti kontraceptikai negali būti vartojami esant žemiau pateiktoms būklėms. Jei šios būklės atsiranda pirmo geriamųjų kontraceptikų vartojimo metu, geriamųjų kontraceptikų vartojamas turi būti iš karto nutraukiamas:

- Veninė trombemboliją ar anksčiau buvusi veninė trombembolija (giliųjų venų trombozė, plaučių embolija) su ar be rizikos faktorių (žr. 4.4 skyrių)
- Arterinė trombembolija ar buvusi arterinė trombembolija, ypač miokardo infarktas, cerebrovaskuliniai susirgimai (žr. 4.4 skyrių)
- Ryškūs arba daugybiniai veninės ar arterinės trombozės rizikos faktoriai (žr. 4.4 skyrių)
- Anksčiau buvę prodrominiai trombozės simptomai (pvz. praeinanti smegenų išemija, krūtinės angina)
- Nėštumas arba įtariamas nėštumas (žr. 4.6 skyrių)
- Kardiovaskuliniai susirgimai, t.y. širdies ligos, vožtuvų patologija, ritmo sutrikimai
- Sunki hipertenzija
- Diabetas su mikro- ar makroangiopatinėmis komplikacijomis
- Kraujagyslinės kilmės regėjimo sutrikimai
- Piktybiniai krūties navikai
- Piktybiniai endometrio navikai arba kiti žinomi ar įtariami nuo estrogenų priklausomi navikiniai susirgimai.
- Sunkios ar neseniai buvusios kepenų ligos, kurioms esant yra nenormalūs kepenų funkciniai rodikliai
- Esami ar buvę gerybiniai ar piktybiniai kepenų navikai
- Nenustatytos kilmės kraujavimas iš makšties
- Migrena su židinine neurologine simptomatika
- Padidėjęs jautrumas veikliosioms ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Būklės įvertinimas ir tyrimai prieš pradėdant vartoti kombinuotus geriamuosius kontraceptikus

Prieš pradėdant ar atnaujinant geriamųjų kontraceptikų vartojimą turi būti surenkama pilna moters ir jos šeimos narių anamnezė ir atliekamas fizinis ištyrimas dėl galimų kontraindikacijų (žr. 4.3 skyrių) ir išpėjimų (žr. „Išpėjimai“ šiame skyriuje). Tai turi būti atliekama mažiausiai vieną kartą per metus vartojant geriamuosius kontraceptikus. Periodiniai medicininiai patikrinimai yra labai svarbūs, kadangi kontraindikacijos (pvz. praėjanti smegenų išemija) ar rizikos faktoriai (pvz. paveldimi veniniai ar arteriniai tromboziniai susirgimai) gali pirmą kartą atsirasti pradėjus vartoti geriamuosius kontraceptikus. Šių patikrinimų pobūdis ir dažnis turi būti nustatomas kiekvienai moteriai individualiai, tačiau turi būti kreipiamas ypatingas dėmesys kraujospūdžiui, krūtų būklei, pilvo ertmės organams, taip pat gimdos kaklelio citologijai ir susijusiems laboratoriniams tyrimams.

Išpėjimai

Moteris turi būti informuojama, kad geriamieji kontraceptikai neapsaugo nuo ŽIV (AIDS) ar kitų lytiniu keliu plintančių ligų (LPL). Jei yra LPL/ŽIV rizika, rekomenduojamas teisingas ir pastovus prezervatyvų naudojimas, kuris gali būti kombinuojamas arba nebūtinai su kitu kontracepcijos metodu.

Rūkymas padidina geriamųjų kontraceptikų kardiovaskulinių pašalinių poveikių riziką. Ši rizika didėja su amžiumi bei rūkymo dažniu ir ypatingai ryški vyresnėms nei 35 metų moterims. Visoms moterims vartojančioms geriamuosius kontraceptikus yra pabrėžtinai rekomenduojama nerūkyti. Vyresnėms nei 35 metų amžiaus rūkančioms moterims turėtų būti rekomenduojami kiti kontracepcijos metodai.

Jei moteris turi bet kurį iš žemiau išvardintų rizikos faktorių, kiekvienu atskiru atveju turi būti apsvarstomas kombinuotų geriamųjų kontraceptikų naudos bei galimos rizikos santykis ir prieš pradėdant juos vartoti, aptariamas kartu su moterimi. Jei bet kuri iš šių būklių ar rizikos faktorių pasunkėja, paūmėja arba pasirodo pirmą kartą, moteriai patariama kreiptis į savo gydytoją. Gydytojas turėtų spręsti ar geriamųjų kontraceptikų vartojimas turi būti nutraukiamas.

1. Kraujotakos sistemos sutrikimai

Epidemiologiniai tyrimai rodo ryšį tarp geriamųjų kontraceptikų vartojimo ir padidėjusios arterinės ir veninės trombozės bei tromboembolinių susirgimų, tokių kaip miokardo infarktas, insultas, giliųjų venų trombozė (GVT) ir plaučių embolija, rizikos.

Vartojimas turi būti nutraukiamas, jei atsiranda simptomai, rodantys komplikacijų atsiradimą: stiprus neįprastas galvos skausmas, regėjimo sutrikimai, padidėjęs kraujospūdis, klinikiniai giliųjų venų trombozės ar plaučių embolijos požymiai.

Veninė tromboembolija (VTE), pasireiškianti kaip giliųjų venų trombozė ir (ar) plaučių embolija, gali atsirasti vartojant bet kokius geriamuosius kontraceptikus. Vidutinis VTE atsiradimo dažnis moterims, vartojančioms geriamuosius kontraceptikus su mažu estrogenų kiekiu (mažiau nei 50 mikrogramų etinilestradiolio), yra apie 4/10.000 per metus, lyginant su moterimis, nevartojančioms šių kontraceptikų – 0,5-1/10.000 per metus. Tačiau VTE atsiradimo dažnis moterims, vartojančioms geriamuosius kontraceptikus, yra žymiai mažesnis nei VTE atsiradimo dažnis nėštumo metu (t.y. 6/10.000 atvejų per metus).

Trombozė kitose kraujagyslėse, t.y. kepenų, mezenterinėse, inkstų ar tinklainės venose ir arterijose, moterims, vartojančioms geriamuosius kontraceptikus, įvyksta labai retai. Nėra aiškaus sutarimo, ar šių atvejų atsiradimai yra susiję su geriamųjų kontraceptikų vartojimu.

Tromboembolijos (veninės ir/ar arterinės) išsivystymo rizika didėja priklausomai nuo:

- amžiaus.

- rūkymo (vyresnės nei 35 metų amžiaus moterys, norinčios vartoti geriamuosius kontraceptikus, turi būti išspėjamos nerūkyti).
- paveldimo polinkio (pvz. veninė ar arterinė trombembolija broliams, seserims ar tėvams santykinai jauname amžiuje). Jei yra įtariamas paveldimas polinkis, moteris turėtų kreiptis į specialistą prieš pradedama vartoti geriamuosius kontraceptikus.
- nutukimo (kūno masės indeksas virš 30kg/m²).
- dislipoproteinemijos.
- hipertenzijos.
- širdies vožtuvų pakitimų.
- prieširdžių virpėjimo.
- ilgos imobilizacijos, didelių operacijų, operacijų kojose ar didelių traumų. Šių atvejų metu yra patariama nutraukti geriamųjų kontraceptikų vartojimą (planinės operacijos atveju – mažiausiai 4 savaites prieš operaciją) ir neturėtų būti atnaujinamas 2 savaites po pilnos remobilizacijos.

Nėra aiškaus sutarimo dėl galimo varikozinių venų ir paviršinio tromboflebito vaidmens vystantis veninei trombembolijai.

Turi būti apgalvojama padidėjusi trombembolijos rizika pogimdyminiame periode (detalesnei informacijai žr. 4.6 skyrių).

Kitos medicininės būklės, susijusios su kraujotakos sutrikimais yra cukrinis diabetas, sisteminė raudonoji vilkligė, hemolizinis ureminis sindromas, lėtinė uždegiminė žarnyno liga (Krono liga arba opinis kolitas) ir siklemija.

Padažnėjusi ar pasunkėjusi migrena (kuri gali būti prodrominis cerebrovaskulinių būklių simptomas) geriamųjų kontraceptikų vartojimo metu gali būti priežastimi nutraukiant geriamųjų kontraceptikų vartojimą.

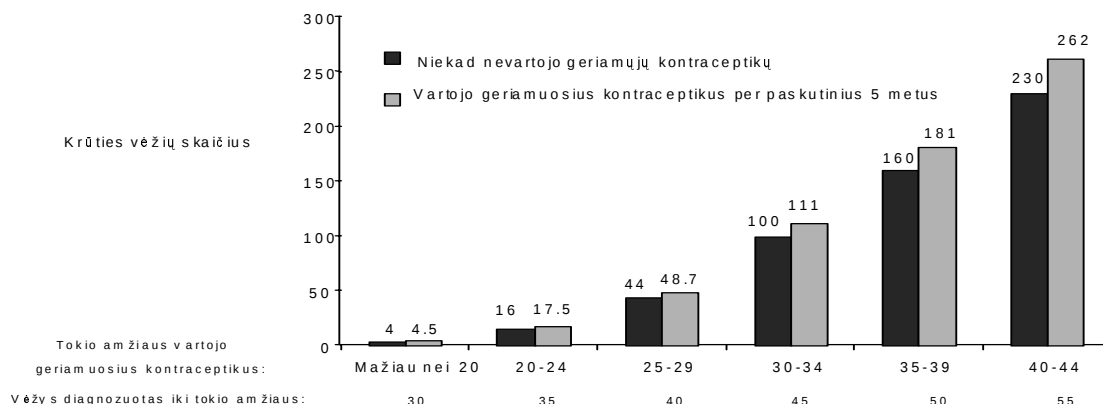
Biocheminiai faktoriai rodantys paveldėtą ar įgytą polinkį veninei ar arterinei trombozei yra aktyvuoto proteino C (APC) rezistentiškumas, hiperhomocisteinemija, antitrombino III trūkumas, proteino C trūkumas, proteino S trūkumas, antifosfolipidiniai antikūnai (antikardiolipino antikūnai, lupus antikoaguliantas).

2. Navikai:

Kai kurie epidemiologiniai tyrimai parodė padidėjusią gimdos kaklelio vėžio riziką moterims, vartojančioms geriamuosius kontraceptikus ilgą laiką, tačiau nėra aišku, kaip šie rezultatai galėjo būti įtakoti seksualinės elgsenos ir kitų faktorių, tokių kaip žmogaus papiloma virusas (ŽPV).

54 epidemiologinių studijų metanalizės duomenys parodė, kad moterys, vartojančios kombinuotus geriamuosius kontraceptikus turi šiek tiek padidėjusią santykinę riziką (SR=1.24), kad joms būtų diagnozuotas krūties vėžys. Ši padidėjusi rizika per 10 metų palaipsniui mažėja nutraukus geriamųjų kontraceptikų vartojimą. Kadangi krūties vėžys yra labai reta būklė moterims, kurių amžius mažesnis nei 40 metų, diagnozuotų krūties vėžio atvejų skaičiaus padidėjimas vartojančioms ir vartojusioms geriamuosius kontraceptikus moterims yra mažas palyginus su krūties vėžio rizika gyvenimo eigoje.

Apskaičiuotas didėjantis krūties vėžio skaičius diagnozuotas per penkis metus geriamųjų kontraceptikų vartojimo ir iki 10 metų nustojus juos vartoti 10.000 moterų, lyginant su krūties vėžio diagnozuoto 10.000 moterų, kurios niekada nevartojo geriamųjų kontraceptikų



Šios studijos nepateikia įrodymų apie priežastinį ryšį. Gautas padidėjusios rizikos skaičius gali būti dėl ankstyvesnio krūties vėžio diagnozavimo moterims, vartojančioms geriamuosius kontraceptikus, biologinio geriamųjų kontraceptikų poveikio arba šių priežasčių kombinacijos. Pastebėta, kad diagnozuoti krūties vėžio atvejai moterims, vartojančioms geriamuosius kontraceptikus, dažnai yra kliniškai mažiau pažengę lyginant su krūties vėžio atvejais, diagnozuotais šių preparatų nevartojusioms moterims.

Moterims, vartojančioms geriamuosius kontraceptikus, buvo nustatyti gerybinių ir piktybinių kepenų navikų atvejai. Pavieniais atvejais šie navikai buvo gyvybei pavojingo, intraabdominalinio kraujavimo priežastimi. Stipraus viršutinės pilvo dalies skausmo atveju diferencijuojant turi būti apgalvojama ir kepenų naviko galimybė, jei geriamuosius kontraceptikus vartojančioms moterims nustatoma hepatomegalija ar yra kitų intraabdominalinio kraujavimo simptomų.

3. Kitos būklės

Moterims su hipertrigliceridemija arba jei tai yra pasitaikę jos šeimoje, gali būti padidėjusi pankreatito rizika vartojant geriamuosius kontraceptikus.

Ūmaus ar lėtinio kepenų funkcijos sutrikimo atveju preparato vartojimas turi būti nutrauktas kol kepenų funkcijos rodikliai sugrįš į normalią būklę. Pacientėms su sutrikusia kepenų funkcija steroidiniai hormonai gali būti blogai metabolizuojami.

Moterys, turinčios hiperlipidemiją, turi būti dažnai stebimos, jeigu jos pasirenka kontraceptinių tablečių vartojimą.

Daugeliui moterų, vartojančių geriamuosius kontraceptikus, buvo nustatytas neryškus kraujospūdžio padidėjimas, tačiau kliniškai reikšmingas kraujospūdžio padidėjimas yra retas. Jei išsivysto pastovi klinikinė hipertenzija geriamųjų kontraceptikų vartojimo metu, jų vartojimas turi būti nutraukiamas ir gydoma hipertenzija. Geriamųjų kontraceptikų vartojimas gali būti atnaujinamas, kai antihipertenziniais vaistais yra pasiekama normotenzija.

Yra pranešimų, kad toliau pateiktos būklės gali atsirasti arba pasunkėti tiek nėštumo metu, tiek vartojant geriamuosius kontraceptikus, tačiau ryšys su geriamųjų kontraceptikų vartojimu nėra galutinai įrodytas. Šios būklės yra gelta ir/ar niežėjimas, atsiradęs dėl cholestazės, tulžies

akmenligės išsivystymas, porfirija, sisteminė raudonoji vilkligė, hemolizinis ureminis sindromas, Sydenham'o chorėja, gestacinis herpes, klausos praradimas dėl otosklerozės.

Geriamieji kontraceptikai gali įtakoti periferinį insulino rezistentiškumą ir gliukozės toleranciją. Dėl šios priežasties moterys, turinčios cukrinį diabetą ir vartojančios geriamuosius kontraceptikus, turi būti atidžiai stebimos.

Rigevidon sudėtyje yra laktozės ir sukrozės. Pacientės, turinčios retą paveldimą galaktozės netoleravimą, Lapp laktazės trūkumą ar gliukozės-galaktozės rezorbcijos sutrikimą arba netoleruojantys fruktozės, turėtų nevartoti šio produkto.

Krono liga ir opinis kolitas yra susiję su kombinuotų geriamųjų kontraceptikų vartojimu.

Retkarčiais gali atsirasti chloazma, ypač moterims, anksčiau turėjusioms nėščiųjų chloazmą. Moterys, vartojančios geriamuosius kontraceptikus ir turinčioms polinkį į chloazmas, turėtų vengti saulės ar ultravioletinių spindulių.

Akių pažeidimai

Yra buvę tinklainės trombozės atvejų vartojant geriamuosius kontraceptikus. Jei atsiranda neišaiškintas dalinis ar visiškas regėjimo praradimas, proptozė ar diplopija, papildoma ar tinklainės kraujagyslių pažeidimai, geriamųjų kontraceptikų vartojimas turi būti nutraukiamas.

Moterims, kurioms geriamųjų kontraceptikų vartojimo metu pasireiškia sunkios depresijos simptomai, turėtų nutraukti jų vartojimą bei pasirinkti alternatyvų kontracepcijos metodą ir kartu išsiaiškinti ar šie simptomai atsirado dėl šio preparato vartojimo. Moterys, anksčiau sirgusios depresija, turėtų būti stebimos ir atsinaujinus depresijos simptomams geriamųjų kontraceptikų vartojimas turi būti nutraukiamas.

Vartojant Rigevidon turi būti vengiama vartoti augalinius preparatus, savo sudėtyje turinčius paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), kadangi jie mažina vaisto koncentraciją plazmoje ir taip sumažina Rigevidon klinikines savybes.

Sumažėjęs efektyvumas

Geriamųjų kontraceptikų efektyvumas gali sumažėti užmiršus išgerti tabletę ar vemiant (žr. 4.2 skyrių) bei kartu vartojant kitus medicininius produktus (žr. 4.5 skyrių).

Sutrikęs ciklo reguliavimas

Vartojant visus kombinuotus geriamuosius kontraceptikus gali atsirasti nereguliarus kraujavimas (tepimas ar nesavalaikis kraujavimas), ypač pirmaisiais mėnesiais. Tačiau po apytiksliai 3 adaptacijos ciklų turi būti atliekamas bet kokio nereguliaraus kraujavimo ištyrimas.

Jei kraujavimo nereguliarumas tęsiasi toliau ar atsiranda po anksčiau buvusių reguliarių ciklų, turi būti apgalvojamos nehormoninės priežastys ir yra indikuotini tinkami diagnostiniai tyrimai ekskliuduojant piktybinius susirgimus ar nėštumą. Jei nehormoninės priežastys yra ekskliuduojamos, gali reikėti pakeisti geriamuosius kontraceptikus su didesnėmis hormonų koncentracijomis.

Kartais pertraukos tarp pakuočių metu mėnesinės gali iš viso neatsirasti. Jei tabletės yra geriamos vadovaujantis instrukcijomis, aprašytomis 4.2 skyriuje, moteris neturėtų būti pastojusi. Tačiau jei geriamieji kontraceptikai prieš pirmąjį mėnesinių nebuvimą buvo vartoti nesivadovaujant instrukcijomis arba mėnesinių nebuvo du ciklus iš eilės, prieš tęsiant kontraceptikų vartojimą turi būti ekskliuduojamas nėštumas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistų sąveika sąlygojanti padidėjusį lytinių hormonų klirensą gali sukelti nesavalaikį kraujavimą ar kontraceptinio poveikio susilpnėjimą. Tai gali sukelti hidantoinai (pvz. fenitoinas, barbitūratai, primidonas, karbamazepinas ir rifampicinas). Kitos aktyvios medžiagos, galimai slopinančios geriamųjų kontraceptikų efektyvumą, yra okskarbazepinas, topiromatas ir grizeofulvinas. Veikimo mechanizmas yra paremtas kepenų fermentų gebėjimu indukuoti šių aktyvių medžiagų savybes. Maksimali fermentų indukcija yra pasiekama per 2-3 savaites nuo vartojimo pradžios, tačiau gali tęstis mažiausiai 4 savaites po preparato vartojimo nutraukimo. Sumažėjęs kontraceptinis poveikis taip pat stebėtas kartu vartojant antibiotikus, tokius kaip ampicilinas ir tetraciklinai, nors veikimo mechanizmas yra neaiškus.

Fermentus indukuojančių veikliųjų medžiagų trumpalaikio vartojimo metu rekomenduojamas papildomas barjerinis kontracepcijos metodas, pradedant nuo konkuruojančių veikliųjų medžiagų vartojimo pradžios ir baigiant 4 savaites po gydymo jomis pabaigos. Moteris trumpalaikio gydymo minėtais antibiotikais metu turėtų laikinai naudotis papildomu barjeriniu metodu kartu su geriamaisiais kontraceptikais, t.y. aktyvių medžiagų vartojimo metu ir 7 dienas po šių medžiagų vartojimo nutraukimo. Jei šios papildomos atsargumo priemonės išlieka pabaigus pakuotę, kita pakuotė turėtų būti pradedama be pertraukos. Šiuo atveju mėnesinės neturėtų atsirasti kol nebus baigiama antroji pakuotė. Jei pacientei nebūna mėnesinių pabaigus antrąją pakuotę, ji turėtų kreiptis į gydytoją, kad būtų ekskliuduota nėštumo galimybė.

Ilgalaikio šių medikamentų vartojimo metu, moterims turėtų būti patariama rinktis kitą kontracepcijos metodą.

Hypericum perforatum (paprastoji jonažolė)

Turi būti vengiama vartoti augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), kartu su šiuo medikamentu, kadangi tai gali sumažinti kontraceptinį poveikį. Yra pranešimų apie nesavalaikį kraujavimą ir nenumatytus nėštumus. Tai atsitinka dėl paprastosios jonažolės poveikio indukuojant vaistą metabolizuojančius fermentus. Šis indukuojantis poveikis gali tęstis mažiausiai 2 savaites po gydymo paprastąja jonažole nutraukimo.

Kartu vartojant ritonavirą taip pat gali būti indukuojami kepenų fermentai kartu su panašiu neigiamu poveikiu kontraceptiniam efektyvumui.

Rigevidon gali padidinti ciklosporino ir diazepamo (taip pat ir kitų hidroksilintų benzodiazepinų) plazmos koncentraciją, galimai dėl hepatinės eliminacijos slopinimo.

Rigevidon gali padidinti imipramino įsisavinimą, taip didindamas toksiškumo riziką.

Laboratoriniai tyrimai

Kontraceptinių steroidų vartojimas gali turėti įtakos tam tikrų laboratorinių tyrimų rezultatams, tokiems kaip biocheminiai kepenų, skydliaukės, antinksčių ir inkstų funkcijų rodikliai, (transportinių) baltymų, pvz. kortikosteroidus surišantis globulinas ir lipidų/lipoproteinų frakcijos, kiekis plazmoje, angliavandenių metabolizmo rodikliai bei krešėjimo ir fibrinolizės rodikliai. Pakitimai dažniausiai būna laboratorinių rodiklių normų ribose.

Visada turi būti atsižvelgiama į kartu vartojamų vaistų informaciją, norint nustatyti galimą sąveiką.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Rigevidon yra draudžiamas vartoti nėštumo metu. Jei moteris pastoja vartodama Rigevidon, vaisto vartojimas turi būti nedelsiant nutraukiamas.

Duomenys iš riboto skaičiaus paveiktų nėštumų nerodo jokio nepageidaujamo levonorgestrelio poveikio vaisiui.

Iki šiol buvusių epidemiologinių studijų rezultatai nerodo padidėjusios apsigimimų rizikos vaikams, kurių motinos prieš nėštumą vartojo kontraceptines tabletes, taip pat jokio teratogeninio ar fetotoksinio poveikio, jei vaisius netyčia paveikiamas estrogenų ir progesteronų kombinacija.

Žindymas gali būti paveikiamas kombinuotų geriamųjų kontraceptikų, kadangi jie gali sumažinti pieno kiekį ir pakeisti jo sudėtį. Dėl to geriamieji kontraceptikai nerekomenduojami kol žindanti motina visiškai nustoja maitinti vaiką krūties pienu. Nedideli kontraceptinių steroidų ir/ar jų metabolitų kiekiai gali būti šalinami su pienu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rigevidon gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Santykinai retos, bet sunkios būklės, kurios reikalauja nutraukti vartojimą:

- arterijų trombemboliniai susirgimai (ypatingai miokardo infarktas, cerebrovaskuliniai sutrikimai)
- venų trombemboliniai susirgimai (flebitas, plaučių embolija)
- arterinė hipertenzija, koronaropatijos
- hiperlipidemija (hipertrigliceridemija ir(ar) hipercholesterolemija), diabetas
- sunki mastodinija, gerybinė mastopatija
- posmegeninės liaukos adenoma su prolaktinoma (retai kartu su galaktorėja)
- sunkus, neįprastas galvos skausmas, migrena, galvos svaigimas, regėjimo sutrikimai
- epilepsijos pablogėjimas
- kepenų adenoma, cholestazinė gelta
- chloazma

Dažnesnės, tačiau lengvesnės būklės, kurios dažniausiai nereikalauja vartojimo nutraukimo, tačiau kurių metu gali būti aptariama kitų kombinuotų geriamųjų kontraceptikų pasirinkimo galimybė:

- pykinimas, lengvas galvos skausmas, svorio augimas, nervingumas, sunkumo jutimas kojose
- krūtų pabrinkimas, tepimas, oligomenorėja, amenorėja, lytinio potraukio pakitimai
- akių dirginimas nešiojant kontaktinius lęšius.

Retai:

- akne, seborėja, hipertrichozė
- depresija;
- vėmimas;
- alerginės reakcijos.

Kita: tulžies akmenligė.

Vartojimo nutraukimo poveikis:

- poterapinė amenorėja.

Nutraukus vartojimą gali atsirasti amenorėja su anovuliacija (dažniau moterims su nereguliariais ciklais anamnezėje). Tai dažniausiai savaime išnyksta. Jei tai trunka ilgiau, turi būti tiriama dėl posmegeninės liaukos veiklos sutrikimų prieš tolimesnį preparato išrašymą.

4.9 Perdozavimas

Nėra pastebėta jokių sunkių, pavojingų perdozavimo požymių. Simptomai, kurie gali būti susiję su perdozavimu yra pykinimas, vėmimas ir jaunoms merginoms – neryškus kraujavimas iš makšties. Nėra jokio antidoto ir gydymas turėtų būti simptominis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Progestagenai ir estrogenai, fiksuota kombinacija
ATC kodas: G 03 AA 07

Kontraceptinis Rigevidon poveikis yra paremtas įvairių faktorių sąveika, iš kurių svarbiausia ovuliacijos slopinimas ir gimdos kaklelių gleivių pakitimai.

Kombinuotų mažos dozės monofazinių geriamųjų kontraceptikų, turinčių 0,15 mg levonorgestrelio ir 0,15 mg etinilestradiolio, Perlo indeksas (nėštumų skaičius/100 moterų per metus) yra 0,1 (metodo efektyvumas).

5.2. Farmakokinetinės savybės

Levonorgestrelis

Absorbcija:

Levonorgestrelis yra greitai ir pilnai rezorbuojamas Rigevidon patekus peroraliai. Medžiagos išsavinimas yra maždaug 100% ir levonorgestrelis nėra metabolizuojamas priminiu būdu.

Pasiskirstymas:

Levonorgestrelis plazmoje dauguma prisijungia prie albuminų ir LHSG (lytinius hormonus surišantis globulinas).

Metabolizmas:

Metabolizuojamas pagrinde surišant $\Delta 4$ -3-okso grupę ir hidroksilinant 2α , 1β ir 16β padėtyse, ir vėliau vykstant konjugacijai. Dauguma kraujyje cirkuliuojančių metabolitų yra 3α , 5β -tetrahydro-levonorgestrelio sulfatai, kurie šalinami daugiausia gliukuronidų pavidalu. Nedidelis kiekis pirminio levonorgestrelio taip pat cirkuliuoja kaip 17β -sulfatas. Metabolinis klirensas ryškiai varijuoja tarp atskirų individų ir tai gali dalinai paaiškinti platų levonorgestrelio koncentracijų variacijos spektrą, nustatytą tarp pacienčių.

Eliminacija:

Levonorgestrelio vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra apytiksliai 36 valandos. Levonorgestrelis ir jo metabolitai daugiausia yra šalinami su šlapimu (40%-68%) ir apytiksliai 16%-48% šalinama su išmatomis.

Etinilestradiolis

Absorbcija:

Etinilestradiolis yra greitai ir pilnai rezorbuojamas ir didžiausias jo kiekis plazmoje yra pasiekiamas per 1,5 valandos. Dėl presisteminės konjugacijos ir pirminio metabolizmo absoliutus išsavinimas yra 60%. Koncentracijos augimas ir maksimali koncentracija yra pasiekiami palaipsniui.

Pasiskirstymas:

Etinilestradiolis yra 98,8% surišamas su plazmos baltymais, beveik vien tik su albuminiais.

Metabolizmas:

Etinilestradiolis dalyvauja presisteminėje konjugacijoje tiek plonojo žarnyno gleivinėje, tiek kepenyse. Tiesioginių etinilestradiolio konjugatų hidrolizės metu, kurią atlieka žarnyno flora, gaunamas etinilestradiolis, kuris gali būti pakartotinai rezorbuojamas, taip sukuriant

enterohepatinę cirkuliaciją. Pirminis etinilestradiolio metabolizmas vyksta jį hidroksilinant citochromo P-450 pagalba, ko pasėkoje pasigamina pirminiai metabolitai 2-OH-etinilestradiolis ir 2-metoksietinilestradiolis. 2-OH-etinilestradiolis toliau metabolizuojamas iki chemiškai aktyvių metabolitų.

Eliminacija:

Etinilestradiolio pašalinimo iš plazmos pusinės eliminacijos periodas vidutiniškai yra 29 valandos (26-33 valandos), plazmos klirensas svyruoja tarp 10-30 l/valandą. Etinilestradiolio konjugatų ir jų metabolitų ekskrecija vyksta su šlapimu ir išmatomis (santykis 1:1).

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūmus etinilestradiolio ir levonorgestrelio toksiškumas yra mažas. Dėl ryškaus rūšinio skirtumo ikiklinikiniai rezultatai rodo ribotus estrogenų taikymo žmonėms duomenis.

Eksperimentiniams gyvūnams estrogenai sukėlė embrioletalinį poveikį jau esant santykinai mažoms dozėms, buvo nustatyta urogenitalinio trakto malformacijos ir vyriškos lyties vaisiaus feminizacija. Levonorgestrelis turėjo virilizuojantį poveikį moteriškos lyties vaisiui. Reprodukcinės toksikologijos studijos su žiurkėmis, pelėmis ir triušiais nerodė jokio teratogeniškumo, išskyrus poveikį seksualinei diferenciacijai.

Įprastinių ikiklinikinių farmakologinių toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia, išskyrus tuos, kurie yra aptarti kituose PCS skyriuose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Šerdis:

- koloidinis bevandenis silicio oksidas
- magnio stearatas
- talkas
- kukurūzų krakmolas
- laktozės monohidratas

Apvalkalas:

- sukrozė
- talkas
- kalcio karbonatas
- titano dioksidas (E171)
- kopovidonas K90
- makrogolis 6000
- koloidinis bevandenis silicio oksidas
- povidonas K30
- natrio karmeliozė

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3. Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Medikamentas nereikalauja specifinių laikymo sąlygų.

- 6.5. Pakuotė ir jos turinys**
Aliumininis-PVC/PVDC blisteris
- Pakuotės dydžiai: 1×21 ir 3×21 dengtų tablečių
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.
- 6.6. Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija**
Specialių reikalavimų nėra.
- 7. Registravimo liudijimo turėtojas**
Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
75009 Paris
Prancūzija
- 8. Registravimo liudijimo numeris**
- 9. Pirmojo registravimo arba perregistravimo data**
- 10. Teksto peržiūros data**
-