

I. PIELIKUMS

**NOSAUKUMU, FARMACEITISKĀS FORMAS, MEDICĪNISKO PRODUKTU STIPRUMA,
LIETOŠANAS VEIDA, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJA UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
ĪPAŠNIEKA SARAĶSTS DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Medimpex, Francija, S.A.	Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Beļģija		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Dānija			Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Vācija		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Grieķija		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Īrija		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Itālija		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Luksemburga		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Nīderlande		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Norvēģija		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Portugāle		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Spānija		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Zviedrija		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli
Apvienotā Karaliste		Medimpex, Francija, S.A.	Rigevidons	0,03 mg Etinilestradiols 0,150 mg Levonorgestrēls	Apvalkotas tabletes	Perorāli

PIELIKUMS II
EMEA IESNIEGTIE ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

RIGEVIDON ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMS (skatīt Pielikumu I)

Nepietiekama kombinēta orālā kontracepcijas līdzekļa (OKL) aktīvo komponentu iedarbība var novest pie terapeitiskās neveiksmes, t.i., grūtniecības, kam ir liela ietekme uz cilvēku dzīvi. Nepietiekama iedarbība var arī novest pie cikla kontroles izjaukšanas un palielināt izraisītās asiņošanas biežumu, kas var ietekmēt režīma ievērošanu un izraisīt OKL lietošanas pārtraukšanu.

Taču literatūras studijas norāda, ka iedarbība uz olnīcu funkcijām un endometriju notiek pie devām, kas ir ievērojami zemākas par tām, kas ir pašlaik atļautajos OKL un neatbalsta uzskatu, ka OKL vispār ir mazs terapeitiskais platums efektivitātes/nekaitīguma parametru izteiksmē. Bez tam tirdzniecībā pieejamiem produktiem ar zemākām devām par tām, kas atrodas Rigevidon, ir pierādīta kontraceptīvā efektivitāte, ir pierādīta arī augsta kontraceptīvā efektivitāte metodēm, kurās izmanto tikai progesteronu ievērojami mazākās devās nekā OKL sastopamās.

OKL parasti novēro plašas farmakokinētikas variācijas. OKL farmakokinētikas variācijas katram indivīdam un starp indivīdiem ir nozīmīgas. Līdz ar to no farmakokinētikas redzes viedokļa, nav pierādījumu, kas norādītu uz to, ka OKL, piemēram, Rigevidon, būtu jāpieskaita pie produktiem ar mazu terapeitisko indeksu. Tā, pašreizējie priekšnoteikumi bioekvivalencei, t.i., bioekvivalences pierādīšana 80 - 125% robežās tiek uzskatīta par atbilstošu Rigevidon gadījumā, jo tā apmierinoši pierāda darbību kā pēc būtības līdzīgam produktam no absorbcijas ātruma un apjoma viedokļa.

Pamatojoties uz konstatējumiem, ka:

- ☐ OKL ir pierādīta adekvāta kontraceptīvā efektivitāte pie devām, kas ir pat mazākas par devām, ko satur Rigevidon, kā arī ar mazāku devu progesterona produktiem,
- ☐ Rigevidon ir bijis pārdošanā dažās no dalībvalstīm bez jebkādiem signāliem par nepietiekamu efektivitāti vai nekaitīgumu,
- ☐ neskatoties uz plašajām inter- un intraindividuālajām variācijām steroīdu plazmas koncentrācijās, ir atkārtoti pierādīta augsta OKL kontraceptīvā efektivitāte ar 0,030 mg etinilestradiola un 0, 150 mg levonorgestrela devām,
- ☐ ir vāja korelācija starp plazmas steroīdu līmeni un kontraceptīvo efektivitāti,
- ☐ progestogēnu un EE farmakokinētika adekvāti neatspoguļo nekaitīguma parametrus, piemēram, endometrija asiņošanu vai parastās nelabvēlīgās blakusiedarbības, nedz arī reto efektus, piemēram, tromboemboliskās slimības risku,
- ☐ nav pamata no nekaitīguma viedokļa ieskaitīt OKL ar 0,030 mg etinilestradiola un 0,150 mg levonorgestrela zāļu kategorijā ar šauru terapeitisko indeksu.

No tā secināms, ka bioekvivalences pētījumi ar šaurākām atbilstības robežām nedos iespēju ekstrapolēt Rigevidon nekaitīguma un efektivitātes datus. Tāpēc patreizējā prasība pret bioekvivalenci, t.i., bioekvivalences pierādīšana 80 - 125% robežās, ir uzskatāma par Rigevidon gadījumā atbilstošu.

Tāpēc cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja nesaskata šķēršļus Rigevidon reģistrācijas apliecības izsniegšanai un iesaka to darīt.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS

Piezīme: Šis SPC tika pievienots kā Komisijas direktīvas pielikums atsaucei uz 29 pantu attiecībā uz levonogestrel un ethinylestradiol saturošām zālēm. Tolaik šis teksts bija spēkā.

Pēc Komisijas lēmuma dalībvalstu kompetentās iestādes atjauninās produkta informāciju pēc vajadzības. Tādēļ šim SPC nav obligāti jāatspoguļo pašreizējais teksts.

1 ZĀĻU NOSAUKUMS

Rigevidon apvalkotās tabletes.

2 KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 150 mikrogramus levonogestrela (levonogestrel) un 30 mikrogramus etinilestradiola (ethinylestradiol).

Palīgvielas skatīt apakšpunktu 6.1.

3 ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Baltas, bikonveksas, apaļas tabletes

4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Perorāla kontracepcija.

4.2 Devas un lietošanas veids

Kā Rigevidons jālieto?

Tabletes jālieto uz iepakojuma norādītajā veidā, katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā.

Jāņem viena tablete katru dienu 21 dienu pēc kārtas. Katrs nākamais iepakojums jāsāk pēc 7 dienu pārtraukuma, kura laikā parasti notiek menstruāla asiņošana. Šī asiņošana parasti sāksies 2-jā vai 3-jā dienā pēc pēdējās tabletes ieņemšanas un var turpināties pēc nākamā iepakojuma sākšanas.

Kā uzsākt Rigevidona lietošanu

Kad pagājušā mēneša laikā nav lietoti hormonālās kontracepcijas līdzekļi. Tabletes jāsāk lietot sievietes normālā cikla 1-jā dienā (t.i., sievietes menstruālas asiņošanas pirmajā dienā). Ir pieļaujams uzsākt lietot tabletes 2.-5. dienā, bet pirmā cikla pirmajās 7 dienās ir ieteicama vienlaicīga papildus barjermetodes lietošana.

Pārejot no cita kombinētā hormonālās kontracepcijas līdzekļa lietošanas (kombinētajām orālām tabletēm, vaginālā gredzena vai transdermālā plāksterā):

Sievietei jāsāk ar Rigevidonu nākamajā dienā pēc viņas iepriekšējo kontracepcijas tablešu iepakojuma pēdējās aktīvās tabletes ieņemšanas (vai vaginālā gredzena vai transdermālā plāksterā noņemšanas), bet ne vēlāk kā nākamajā dienā pēc viņas iepriekšējā kontraceptīvā līdzekļa tablešu (vai placebo tablešu, plāksterā vai gredzenā) parastā lietošanas pārtraukuma.

Pārejot no tikai progestogēnu saturošas metodes (tikai progestogēnu saturošajām jeb minitabletēm, injicēšanas, implanta)

Sieviete var pāriet no tikai progestogēnu saturošajām tabletēm jebkurā dienā (no implanta tajā pašā dienā, kad tas tiek izņemts un no injicēšanas tajā dienā, kad nākamajai injicēšanai vajadzēja tikt veiktai). Visos šajos gadījumos sievietei ieteicams lietot vienlaicīgu papildus barjermetodi pirmajās 7 tablešu lietošanas dienās.

Pēc aborta 1-jā trimestrī

Sieviete var uzsākt tablešu lietošanu nekavējoties. Šajā gadījumā nav nepieciešams ievērot turpmāku kontraceptīvu piesardzību.

Pēc dzemdībām/aborta 2-jā trimestrī

Sievietēm zīdīšanas periodā – skatīt apakšpunktu 4.6.

Sievietei ir ieteicams uzsākt 21.-28.dienā pēc dzemdībām/aborta 2-jā trimestrī, jo pirmajā mēnesī pēc dzemdībām ir paaugstināts trombembolisku traucējumu risks. Ja viņa sāk vēlāk par šo, ieteicams lietot vienlaicīgu papildus barjermetodi pirmajās 7 tablešu lietošanas dienās. Taču, ja viņa jau stājās dzimumsakaros, grūtniecībai jābūt izslēgtai pirms viņa sāk lietot tabletes vai arī viņai jāsaģaida pirmā menstruāla asiņošana.

Izlaistas tabletes

Ja sieviete ir aizmirsusi ieņemt tableti mazāk kā 12 stundas, kontraseptīvā aizsardzība nav samazināta. Sieviete jāieņem tablete tiklīdz viņa to atceras un atlikušās tabletes jālieto kā parasti.

Ja aizkavēšanās pārsniedz 12 stundas, kontraseptīvā aizsardzība var būt samazināta. Darbības ar izlaistām tabletēm jāveic ievērojot divus sekojošos pamatnoteikumus:

1. Tablešu lietošanu nekad nedrīkst pārtraukt ilgāk par 7 dienām.
2. Ir nepieciešama nepārtraukta tablešu lietošana septiņas dienas, lai saglabātu adekvāti nomāktu hipotalāmusa-hipofīzes-olnīcu-ass funkciju.

Tāpēc ikdienas praksē būtu jāievēro sekojošs padoms:

1. nedēļa:

Sievietei jāieņem pēdējā izlaistā tablete tiklīdz viņa šo atceras, pat ja tas nozīmē, ka viņai jāieņem 2 tabletes vienā un tajā pašā laikā. Turpmāk viņa turpina tablešu ieņemšanu parastajā laikā. Viņai jālieto vienlaicīga papildus barjermetode, piemēram, prezervatīvs, nākošās 7 dienas. Ja iepriekšējo 7 dienu laikā viņa stājās dzimumsakaros, jāapsver grūtniecības iespējamība. Jo vairāk aizmirstu tablešu un, jo tas notiek tuvāk parastajam tablešu lietošanas pārtraukumam, jo ir lielāks grūtniecības risks.

2. nedēļa:

Sievietei jāieņem pēdējā izlaistā tablete tiklīdz viņa šo atceras, pat ja tas nozīmē, ka viņai jāieņem 2 tabletes vienā un tajā pašā laikā. Turpmāk viņa turpina tablešu ieņemšanu parastajā laikā. Ja iepriekšējo 7 dienu laikā pirms aizmirstās tabletes tās tika ieņemtas pareizi, nav nepieciešams ievērot turpmāku kontraseptīvu piesardzību.

Taču atšķirīgā gadījumā vai, ja izlaista vairāk kā 1 tablete, sievietei ieteicams lietot citu kontraseptīvu metodi 7 dienas.

3. nedēļa:

Sekojošā tablešu lietošanas pārtraukuma dēļ kontraseptīvās darbības traucējuma risks ir nenovēršams. Taču samazinātā kontraseptīvā aizsardzība var tikt novērsta regulējot tablešu lietošanu. Tāpēc, ievērojot vienu no sekojošajām divām alternatīvām, nav nepieciešams ievērot turpmāku kontraseptīvu piesardzību, ja iepriekšējo 7 dienu laikā pirms aizmirstās tabletes tās tika ieņemtas pareizi. Atšķirīgā gadījumā sievietei ieteicams sekot pirmajai no alternatīvām un papildus vienlaicīgi lietot citu kontraseptīvo metodi nākošās 7 dienas.

1. Sieviete jāieņem pēdējā izlaistā tablete tiklīdz viņa šo atceras, pat ja tas nozīmē, ka viņai jāieņem 2 tabletes vienā un tajā pašā laikā. Turpmāk viņa turpina tablešu ieņemšanu parastajā laikā. Viņai jāsaņem nākošais iepakojums tūlīt pēc pašreizējā iepakojuma pēdējās tabletes ieņemšanas, t.i., tablešu lietošanas pārtraukums starp iepakojumiem tiks izlaists. Menstruāla asiņošana ir maz ticama līdz otrā iepakojuma beigām, bet tablešu lietošanas laikā ir iespējama smērēšanās vai asiņošana cikla laikā.

2. Var arī ieteikt pārtraukt pašreizējā iepakojuma tablešu lietošanu. Šajā gadījumā viņai jāievēro tablešu lietošanas pārtraukums līdz 7 dienām ilgi, ieskaitot dienas, kad viņa aizmirsta ieņemt tabletes, un pēc tam turpināt ar nākošo iepakojumu.

Ja sieviete izlaida tabletes un pirmā normālā tablešu lietošanas pārtraukuma laikā neparādās menstruāla asiņošana, jāapsver grūtniecības iespējamība.

Padoms vemšanas/caurejas gadījumā

Ja jums ir vemšana 3-4 stundu laikā pēc tablešu lietošanas, ir iespējams, ka uzsūkšanās nav pilnīga. Šajā gadījumā jāseko augstāk aprakstītajam padomam attiecībā uz izlaistajām tabletēm. Caureja var samazināt iedarbību, aizkavējot pilnīgu uzsūkšanos. Ja sieviete negrib mainīt parasto tablešu lietošanu, viņai jāņem nepieciešamo/ās papildus tableti/es no cita iepakojuma.

Kā aizkavēt vai mainīt menstruāciju sākuma dienu:

Lai aizkavētu menstruācijas, sievietei bez pārtraukuma jāturpina lietot nākamo Rigevidona iepakojumu pēc pašreizējā iepakojuma pēdējās tabletes ieņemšanas. Otrā iepakojuma lietošanu var turpināt, cik ilgi vēlams, kamēr tas ir izlietots. Lietojot otru iepakojumu, sievietei varētu būt ar menstruācijām nesaistīta asiņošana vai smērēšanās. Regulāra Rigevidona lietošana tiek atsākta pēc parastā 7 dienu pārtraukuma.

Lai mainītu menstruāciju sākuma dienu, pie kuras sieviete ir pieradusi ar pašreizējo tablešu lietošanu, uz citu nedēļas dienu, var ieteikt saīsināt nākamo tablešu lietošanas pārtraukumu par tik daudz dienām, cik vēlams. Jo īsāks pārtraukums, jo lielāks risks viņai nebūs menstruālas asiņošanas un otrā iepakojuma lietošanas laikā viņai varētu būt viegla, ar menstruācijām nesaistīta asiņošana vai smērēšanās (tas arī notiek menstruāciju aizkavēšanas gadījumā). Ir svarīgi uzsvērt, ka tablešu lietošanas pārtraukumu nedrīkst pagarināt.

4.3 Kontrindikācijas

Kombinētos kontracepcijas līdzekļus nedrīkst lietot jebkura zemāk minētā stāvokļa gadījumā. Ja šāda kondīcija atgadās pirmo reizi orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā, orālu kontracepcijas līdzekļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc:

- Venozā trombembolija vai venozās trombembolijas slimību vēsture (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija) ar vai bez riska faktoriem (skatīt apakšpunktu 4.4)
- Arteriāla trombembolija vai arteriāla trombembolijas anamnēzē, sevišķi miokarda infarkts, cerebrovaskulāri traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4)
- Nozīmīgi vai vairāki venozās vai arteriālās trombembolijas riska faktori (skatīt apakšpunktu 4.4)
- Iepriekšēji prodromāli trombozes simptomi (piem., pārejoša smadzeņu išēmija, stenokardija)
- Grūtniecība vai iespējama grūtniecība (skatīt apakšpunktu 4.6)
- Sirds un asinsvadu traucējumi, t.i., sirds slimības, vārstuļu darbības traucējumi, neritmiski traucējumi
- Smaga hipertonijs
- Diabēts ar mikro vai makro angiopātiju komplikācijām
- Vaskulāras izcelsmes okulārs traucējums
- Krūts ļaundabīgs audzējs
- Ļaundabīgi endometriāli audzēji vai cita zināma vai iespējama estrogēnatkarīga vēža slimība
- Nopietni vai neseni aknu darbības traucējumi, kuros aknu funkciju rādītāji nav normalizējušies
- Pašreizēji vai agrāki labdabīgi vai ļaundabīgi aknu audzēji
- Nediagnosticēta vagināla asiņošana
- Migrēna ar centrālajiem neiroloģiskajiem simptomiem
- Pastiprināts jutīgums pret aktīvajām vielām vai pret jebkuru no palīgvielām

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Novērtējums un pārbaude pirms kombinēto orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas uzsākšanas

Pirms orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas uzsākšanas vai atsākšanas jāiegūst pilnīga personīgā un ģimenes slimību vēsture un jāveic fizikāla pārbaude saskaņā ar kontraindikācijām (skatīt apakšpunktu 4.3) un brīdinājumiem (skatīt "Brīdinājumi" šajā iedaļā). Tas jāatkārto vismaz vienreiz gadā orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā. Periodiskas medicīniskas pārbaudes arī ir svarīgas, jo kontraindikācijas (piem., pārejoša smadzeņu išēmija) vai riska faktori (piem., iedzimti venozi vai arteriāli trombotiski traucējumi) var rasties pirmo reizi orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā. Šo pārbaūžu biežumam un raksturam jābūt pielāgotam katrai individuālai sievietei, bet kopumā īpašu uzmanību jāveltī asinsspiedienam, krūtīm, vēdera dobumu un vēdera dobuma orgāniem, iekļaujot arī dzemdes kakla citoloģiju un atbilstošas laboratorijas pārbaudes.

Brīdinājumi

Sievietēm jāzin, ka orāli kontracepcijas līdzekļi neaizsargā pret HIV (AIDS) vai citām seksuāli transmisīvajām slimībām (STS). Ja pastāv STS/HIV risks, ir ieteicama pareiza un konsekventa prezervatīvu lietošana, vai nu atsevišķi vai ar citu kontraceptīvu metodi.

Cigarešu smēķēšana paaugstina nopietnu sirds un asinsvadu blakusiedarbību risku, lietojot perorālus kontracepcijas līdzekļus. Šis risks paaugstinās ar vecumu un smēķēšanas intensitāti un ir sevišķi izteikts sievietēm pēc 35 gadu vecuma. Visām sievietēm, kuras lieto orālus kontracepcijas līdzekļus, ir stingri ieteikts nesmēķēt. Sievietēm pēc 35 gadu vecuma, kuras smēķē, jāapsver citas kontracepcijas metodes.

Ja jebkurš no zemāk minētajiem riska faktoriem ir iespējams, katrai sievietei individuāli jāapsver kombinētās orālas kontracepcijas labumus pret katra individuāla gadījuma iespējamiem riskiem un tas jāapspriež ar sievieti pirms kombinētā orāla kontracepcija ir uzsākta. Jebkuru šo kondīciju vai riska faktoru pasliktināšanās, saasināšanās vai pirmreizējas parādīšanās gadījumā sievietei jāsaazinās ar viņas ārstu. Ārstam tad jānolemj, vai orālu kontracepcijas līdzekļu lietošana jāpārtrauc vai nē.

1. Asinsrites traucējumi

Epidemioloģiskie pētījumi norāda saistību starp orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanu un paaugstinātu arteriālās un venozās trombozes un trombembolisku traucējumu (tādu kā miokarda infarkts, insults, dziļo vēnu tromboze (DVT) un plaušu emboliski traucējumi) risku.

Lietošana jāpārtrauc, ja parādās uz draudošām komplikācijām norādoši simptomi: nopietnas, patoloģiskas galvassāpes, redzes traucējumi, paaugstināts asinsspiediens, klīniskas dziļo vēnu trombozes vai plaušu artērijas embolisku traucējumu pazīmes.

Venozā trombembolija (VTE), parādoties kā dziļo vēnu tromboze un/vai plaušu artērijas embolisks traucējums, var atgadīties lietojot jebkuru orālas kontracepcijas līdzekli. Aptuvena VTE sastopamība orālu kontracepcijas līdzekļu ar zemu estrogēna saturu (mazāk par 50 mikrogramiem etinilestradiola) lietotājiem ir līdz 4/10 000 sievietes gados salīdzinājumā ar 0,5-1/10 000 sievietes gados nelietotājiem. Taču VTE sastopamība orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā ir daudz zemāka nekā ar grūtniecību saistītā sastopamība (t.i., 6/10 000 sievietes gados).

Tromboze citos asinsvados ir ļoti reti novērota, t.i., aknu, apzarņa, nieru vai retinālās vēnās un artērijās, orālu kontracepcijas līdzekļu lietotājos. Nav vienprātības, vai šo gadījumu sastopamība ir saistīta ar orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanu.

Trombembolijas (venozās un/vai arteriālās) attīstīšanās risks paaugstinās ar:

- Vecumu.
- Smēķēšanu (sievietes pēc 35 gadu vecuma jābrīdina nesmēķēt, ja viņas vēlas lietot kombinētos orālas kontracepcijas līdzekļus).
- Iedzimtu predispozīciju (piem., venozā vai arteriālā trombembolija brāļiem vai māsām, vai vecākiem relatīvi agrā jaunībā). Pieņemamas iedzimtas dispozīcijas gadījumā sieviete jānosūta pie speciālista pirms viņa nolemj lietot orālus kontracepcijas līdzekļus.
- Aptaukošanos (ķermeņa masas indekss virs 30 kg/m²).
- Dislipoproteīnēmiju.
- Hipertensiju.
- Vārstuļu darbības traucējumiem.
- Atriālo fibrilāciju.
- Ilgstošu imobilizāciju, lielu ķirurģisku operāciju, kāju operāciju vai nozīmīgu traumu. Šādos gadījumos ieteicams pārtraukt orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanu (fakultatīvas ķirurģijas gadījumā vismaz 4 nedēļas iepriekš) un neatsākt līdz 2 nedēļām pēc pilnīgas remobilizācijas.

Nav vienprātības attiecībā uz paplašinātu varikozo vēnu un virspusēja tromboflebīta iespējamo lomu venozās trombembolijas gadījumā.

Jāņem vērā trombembolijas paaugstinātais risks dzemdību laikā (papildus informācijai skatīt apakšpunktu 4.6).

Citas medicīniskās kondīcijas, kuras ir saistītas ar asinsrites traucējumiem, ietver cukura diabētu, sistēmisko sarkano vilkēdi, hemolītiski urēmisko sindromu, hronisku zarnu iekaisuma slimību (Krona slimību vai čūlaino kolītu) un sirpjveida šūnu anēmiju.

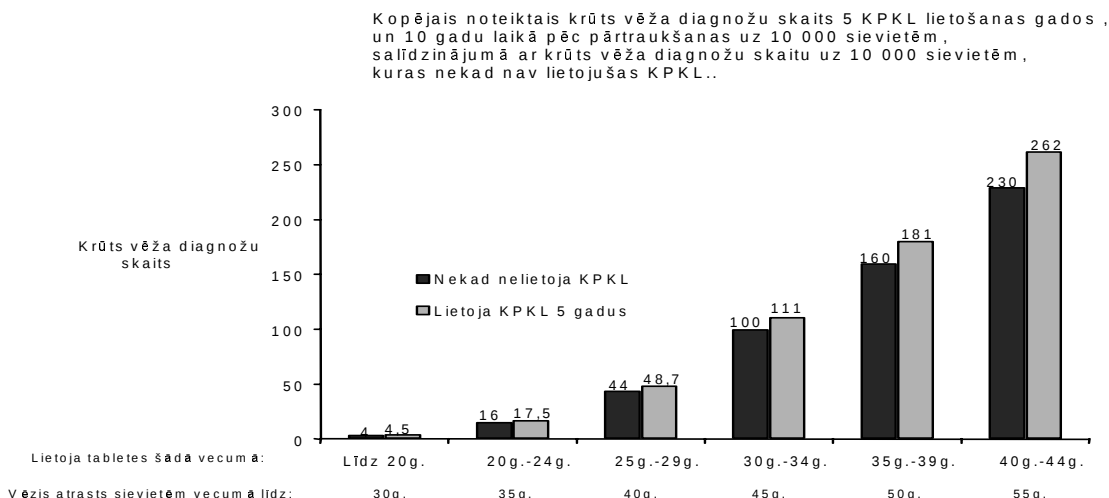
Migrēnas biežuma un smaguma palielināšanās (kas varētu būt prodromāla cerebrovaskulāriem traucējumiem) orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā nozīmē, ka nepieciešama nekavējotīga orālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukšana.

Bioķīmiskie faktori, kas norāda iedzimtu vai iegūtu venozās vai arteriālās trombozes predispozīciju, ietver rezistenci pret aktivēto C (APC) proteīnu, hiperhomo- cisteinēmiju, antitrombīna III trūkumu, C proteīna trūkumu, S proteīna trūkumu, antifosfolipīda antivielas (antikardiolipīna antivielas, *lupus* antikoagulantu).

2. Audzēji:

Dažos epidemioloģiskos pētījumos tika atrasts paaugstināts dzemdes kakla vēža risks orālu kontracepcijas līdzekļu ilgtermiņa lietotājām, bet joprojām nav skaidrs kādā apjomā šo atklājumu var ietekmēt seksuālā izturēšanās vai citi faktori kā cilvēka papillomas vīruss (*human papilloma virus* – HPV).

54 epidemioloģisko pētījumu metaanalīze parādījusi, ka sievietēm, kas lieto kombinēto orālas kontracepcijas līdzekļus, ir nedaudz paaugstināts relatīvais krūts vēža diagnozes risks (RR=1,24). Šis paaugstinātais risks pakāpeniski mazinās 10 gadu laikā pēc orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanas. Tā kā krūts vēzis ir reti sastopams sievietēm līdz 40 gadu vecumam, krūts vēža diagnozes gadījumu skaita palielināšanās pašreizējām un agrākām orālas kontracepcijas līdzekļu lietotājām ir neliela salīdzinājumā ar krūts vēža risku visā viņu dzīves laikā.



Šie pētījumi nepierāda cēloņsakarību. Novērotajai paaugstināta riska diagrammai par iemeslu var būt agrāka krūts vēža diagnoze orālas kontracepcijas līdzekļu lietotājām, orālas kontracepcijas līdzekļu bioloģiskie efekti vai abu faktoru kombinācija. Orālas kontracepcijas līdzekļu lietotājām diagnosticētie krūts vēža gadījumi ir tendence būt klīniski mazāk progresīviem salīdzinājumā ar nelielotājām diagnosticētajiem krūts vēža gadījumiem.

Kombinēto orālas kontracepcijas līdzekļu lietotājām tika atrasti gan labdabīgi, gan ļaundabīgi aknu audzēji. Atsevišķos gadījumos šie audzēji izraisīja dzīvību apdraudošu vēdera dobuma asiņošanu. Aknu audzējs jāapsver kā diferenciāldiagnoze, ja rodas stipras sāpes vēdera augšdaļā, ja ir hepatomegālija vai, ja rodas asiņošanas pazīmes vēderadobumā orālas kontracepcijas līdzekļu lietojošām sievietēm.

3. Citas kondīcijas

Sievietes ar paaugstinātu triglicerīdu līmeni vai tās ģimenes slimību vēsturi ir pakļautas paaugstinātam pankreatīta riskam, lietojot orālas kontracepcijas līdzekļus.

Hroniskas vai akūtas aknu darbības pasliktināšanās gadījumā preparāta lietošana jāpārtrauc līdz aknu darbības rādītāji atgriežas normālā stāvoklī. Pacienti ar pasliktinātu aknu darbību ir iespējama vāja steroīdu hormonu vielmaiņa.

Sievietes ar paaugstinātu lipīdu līmeni, ja viņas izvēlas lietot kontraceptīvas tabletes, rūpīgi jānovēro.

Kaut gan daudzām orālas kontracepcijas līdzekļus lietojošām sievietēm tika atrasta neliela asinsspiediena paaugstināšanās, klīniski nozīmīga asinsspiediena paaugstināšanās ir reta. Ja orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā veidojas pastāvīga hipertensija, to lietošana jāpārtrauc un hipertensija jāārstē. Orālo kontracepciju var atsākt, ja nepieciešams, kad tiek sasniegts normāls asinsspiediens ar asinsspiediena pazeminošu terapiju.

Tika novērots, ka sekojošās kondīcijas var parādīties vai pasliktināties gan grūtniecības, gan orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā, bet saistībai ar orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanu pierādījumi ir nepārliecinoši: dzeltenā kaite un/vai nieze saistībā ar holestāzi; žultsakmeņu veidošanās; porfīrija; sistēmas sarkanā vilkēde; hemolītiski urēmiskais sindroms; Sidenhama horeja; *herpes gestationis*; dzirdes zaudējums otosklerozes rezultātā.

Orālas kontracepcijas līdzekļi var ietekmēt perifēro insulīna rezistenci un glikozes toleranci. Tādēļ diabētiķes cieši jānovēro orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā.

Rigevidons satur laktozi un saharozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes pasliktinātas absorpcijas problēmām vai ar retām iedzimtām fruktozes nepanesības problēmām šīs zāles nedrīkst lietot.

Krona slimība un čūlainais kolīts ir saistīti ar kombinēto orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanu.

Laiku pa laikam var parādīties hloasma, sevišķi sievietēm ar *hloasma gravidarum* anamnēzē. Sievietēm ar tendenci uz hloasmu jāizvairās no saules gaismas iedarbības vai ultravioletā starojuma orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā.

Acu bojājumi

Tika novēroti tīklenes trombozes gadījumi, lietojot orālas kontracepcijas līdzekļus. Orālas kontracepcijas līdzekļu lietošana jāpārtrauc, ja ir neizskaidrojams daļējs vai pilnīgs redzes zudums, izbalbījuma vai diplopijas sākums, papilledēma vai tīklenes asinsvadu bojājumi.

Sievietēm, kurām rodas stipras depresijas problēmas kontraceptīvu tablešu lietošanas laikā, jāpārtrauc to lietošana un ieteicams lietot alternatīvu kontraceptīvu metodi, tajā pašā laikā mēģinot noskaidrot, vai šie simptomi rodas orāla kontraceptīvā preparāta lietošanas rezultātā. Sievietes, kurām iepriekš bijusi depresija, rūpīgi jānovēro un viņām jāpārtrauc orāla kontraceptīvā preparāta lietošana, ja depresijas simptomi atkārtojas.

Nav ieteicams lietot asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus zāļu līdzekļus Rigevidona lietošanas laikā samazinātas plazmas koncentrācijas un pazeminātas Rigevidona klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pazemināta iedarbība

Orālas kontracepcijas līdzekļu iedarbība var būt pazemināta izlaistu tablešu vai vemšanas (skatīt apakšpunktu 4.2), vai vienlaicīgas citu zāļu lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.5) gadījumos.

Pazemināta cikla kontrole

Visu kombinēto orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanas gadījumos var novērot neregulāru asiņošanu (smērēšanos vai ar menstruācijām nesaistīta asiņošana), sevišķi pirmo mēnešu laikā. Tādēļ jebkuras neregulāras asiņošanas novērtēšana iespējama pēc aptuveni 3 ciklus gara pielāgošanās perioda.

Ja asiņošanas neregularitātes turpinās vai parādās pēc iepriekšēji regulāriem cikliem, tad jāapsver ar hormoniem nesaistīti cēloņi un jāveic adekvāti diagnostiski izmeklējumi, lai izslēgtu ļaundabīgu audzēju vai grūtniecības iespējamību. Ja ar hormoniem nesaistīti cēloņi ir izslēgti, jāapsver orālas kontracepcijas līdzekļu ar augstāku hormonālo saturu lietošanu.

Laiku pa laikam menstruāla asiņošana tablešu lietošanas pārtraukuma laikā var vispār nenotikt. Ja tabletes tika lietotas saskaņā apakšpunktā 4.2 aprakstītajām instrukcijām, ir maz ticams, ka sieviete ir stāvoklī. Taču, ja orālas kontracepcijas līdzeklis netika lietots saskaņā ar instrukcijām pirms pirmās iztrūkstošās menstruālas asiņošanas vai, ja pēc kārtas divas menstruālas asiņošanas nav notikušas, grūtniecības iespējamība ir jāizslēdz pirms orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanas turpināšanas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības, kuru rezultāts ir paaugstināta seksuālo hormonu noārdīšanās, var izraisīt ar menstruācijām nesaistītu asiņošanu un kontraceptīvu neizdošanos. Tas tika pierādīts ar hidantoīniem (piem., fenitoīniem, barbiturātiem, primidonu, karbamazepīnu un rifampicīnu). Citas aktīvās vielas, kuras, iespējams, spēj samazināt orālas kontracepcijas līdzekļu iedarbību, ietver okskarbazepīnu, topiramātu un grizeofulvīnu. Darbības mehānisms, liekas, pamatojas uz šo aktīvo vielu aknu enzīmu inducējošām īpašībām. Maksimāla enzīma inducēšana parasti nav novērota ātrāk kā 2-3 nedēļas pēc lietošanas uzsākšanas, bet pēc tam var turpināties vismaz 4 nedēļas pēc lietošanas pārtraukšanas. Kontraceptīva neizdošanās tika arī novērota lietojot antibiotikas (tādas kā ampicilīns un tetraciklīns), kaut gan darbības mehānisms nav skaidrs.

Jebkuru šo enzīmu inducējošo aktīvo vielu īstermiņa lietošanas laikā ir ieteicams izmantot papildus barjermetodes no vienlaicīgi lietojamās aktīvās vielas lietošanas sākuma, tās laikā un 4 nedēļas pēc lietošanas pārtraukšanas. Sievietēm, kuras īslaicīgi izmanto šīs antibiotikas, pagaidus jālieto barjermetode vienlaicīgi ar kontraceptīvajām tabletēm, t.i., citas vienlaicīgi lietojamās aktīvās vielas lietošanas laikā un 7 dienas pēc šīs aktīvās vielas lietošanas pārtraukšanas. Ja šo papildus piesardzības līdzekļu lietošana pārsniedz iepakojuma beigas, nākošais iepakojums jāsāk bez pārtraukuma. Šajā gadījumā menstruāla asiņošana nav gaidāma līdz otrā iepakojuma beigām. Ja pacientei nav menstruālas asiņošanas otrā iepakojuma beigās, viņai jāatgriežas pie ārsta, lai izslēgtu grūtniecības iespējamību.

Šo zāļu ilgtermiņa lietotājiem ieteicams lietot citus kontraceptīvos līdzekļus.

***Hypericum perforatum* (asinszāle)**

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot asinszāles (*Hypericum perforatum*) herbālo ārstniecības līdzekli un šīs zāles, jo, iespējams, tas var izraisīt kontraceptīvās iedarbības zudumu. Tika novērota ar menstruācijām nesaistīta asiņošana un nevēlamas grūtniecības. Šis ir zāļu vielmaiņas enzīmu indukcijas dēļ, ko izraisa asinszāle. Izraisītā iedarbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc asinszāles lietošanas pārtraukšanas.

Vienlaicīga ritonavīra lietošana arī var inducēt aknu enzīmus ar līdzīgu negatīvu efektu uz kontraceptīvo iedarbību.

Rigevidons var paaugstināt ciklosporīna un diazepama (un citu hidroksilēto benzodiazepīnu) plazmas koncentrāciju, iespējams inhibējot elimināciju caur aknām.

Rigevidons var paaugstināt imipramīna biopieejamību izraisot paaugstinātu toksicitāti.

Laboratoriju testi

Kontraceptīvā steroīdu lietošana var ietekmēt noteiktu laboratoriju testu rezultātus, ietverot bioķīmiskos aknu, vairogdziedzeru, virsnieru dziedzeru un nieru funkciju parametrus; plazmas līmeņus (transporta)-proteīniem, piem., kortikosteroīdu saistošā globulīna un lipīda/lipoproteīna frakcijas; parametrus ogļhidrātu vielmaiņai un koagulācijai un fibrinolīzei. Izmaiņas parasti paliek laboratorijas rādītāju normas ietvaros.

Lai identificētu iespējamās mijiedarbības, jāievēro norādījumi vienlaicīgi lietojamo zāļu lietošanas instrukcijās.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Rigevidona lietošana netiek indicēta grūtniecības laikā. Ja grūtniecība iestājas Rigevidona lietošanas laikā, lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Klīniski, ierobežota skaita iedarbībai pakļauto grūtniecību dati nenorāda nekādas nelabvēlīgas levonorgestrela ietekmes uz embriju.

Vairumā līdz šim laikam veikto epidemioloģisko pētījumu rezultāti nerāda ne paaugstinātu risku iegūt iedzimtus defektus bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras pirms grūtniecības lietoja kontraceptīvas tabletes, ne teratogēnisku vai fetotoksisku ietekmi neuzmanīgas embrija pakļaušanas estrogēnu un progestagēnu kombinācijas iedarbībai gadījumā.

KPKL var ietekmēt zīdīšanu, tā kā tie var samazināt mātes piena daudzumu un mainīt tā sastāvu. Tādēļ orālas kontracepcijas līdzekļu lietošana parasti nav ieteicama, kamēr māte ir pilnībā atradinājusi bērnu no krūts. Nelieli kontraceptīvo steroīdu un/vai to metabolītu daudzumi var izdalīties ar pienu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rigevidons neietekmē vai nebūtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nevēlamās blakusparādības

Relatīvi reti, bet nopietni gadījumi, kas pieprasa lietošanas pārtraukšanu:

- arteriālie trombemboliskie traucējumi (sevišķi miokarda infarkts un cerebrovaskulāri traucējumi)
- venozie trombemboliskie traucējumi (flebīts, plaušu embolija)
- arteriāla hipertensija, koronopātija
- paaugstināts lipīdu līmenis (paaugstināts triglicerīdu līmenis un/vai paaugstināts holesterīna līmenis), diabēts
- nopietna mastodīnija, labdabīga mastopātija
- hipofīzes adenoma ar prolaktinomu (reti kopā ar galaktoreju)
- smagas, patoloģiskas galvassāpes, migrēna, reibonis, redzes traucējumi
- epilepsijas pasliktināšanās
- aknu adenoma, ar dzelteno kaiti saistīta holestāze
- hloasma.

Biežāki, bet vieglāki gadījumi, kas parasti neprasa lietošanas pārtraukšanu, bet pie kuriem varētu apsvērt pāriešanu uz citu kombinēto orālas kontracepcijas līdzekļu lietošanu:

- nelabums, vieglas galvassāpes, ķermeņa svara palielināšanās, aizkaitināmība, smaguma sajūta kājās
- krūšu jutīgums, smērēšanās, oligomenoreja, amenoreja, dzimumdzīves maiņas
- acu iekaisums lietojot kontaktlēcas.

Reti:

- akne, seboreja, hipertrikoze
- depresijas
- vemšana
- alerģiskas reakcijas.

Citi: holelitiāze.

Lietošanas pārtraukšanas iedarbība:

- pēc-terapeitiska amenoreja.

Amenoreja ar anovulāciju (biežāka sievietēm ar neregulāriem cikliem slimības vēsturē) novēro lietošanas beigās. Tā parasti pazūd spontāni. Ja tā ieilgst, pirms tālākas ordinēšanas jāizdara kontrole, lai novērstu hipofīzes traucējumus.

4.8 Pārdozēšana

Nav ziņots par nopietnām, kaitīgām sekām pēc pārdozēšanas. Simptomi, kuri var parādīties attiecībā uz pārdozēšanu: nelabums, vemšana un nenozīmīga vagināla asiņošana jaunām meitenēm. Tiem nav pretlīdzekļu un tālāka ārstēšana ir simptomātiska.

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: progestogēni and estrogēni, fiksētas kombinācijas

ATĶ kods: G 03 AA 07

Rigevidona kontraceptīvā iedarbība ir pamatota uz dažādu faktoru mijiedarbību, no kuriem visnozīmīgākie ir ovulācijas kavēšana un izmaiņas dzemdes kakla gļotās.

Perla indekss (grūtniecību skaits/100 sievietes gados) kombinētiem zemas devas vienfāzes orālas kontracepcijas līdzekļiem, kas satur 0,15 mg levonorgestrela and 0,03 mg etinilestradiola, ir 0,1 (metodes neizdošanās).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Levonorgestrels

Absorbcija:

Levonorgestrels tiek ātri un pilnīgi absorbēts pēc orālas Rigevidona ieņemšanas. Biopieejamība ir apmēram 100% un levonorgestrels nav pakļauts pirmā loka metabolismam.

Izplatība organismā:

Levonorgestrels ir lielā mērā saistīts ar albumīnu un SHBG (sekse hormonu saistošo globulīnu) plazmā.

Metabolisms:

Metabolisms galvenokārt notiek $\Delta 4$ -3-oxo grupai reducējoties un hidroksilējoties 2α , 1β un 16β stāvokļos, ko pavadā konjugācija. Vairākums asinīs cirkulējošo metabolītu ir 3α , 5β -tetrahydro-levonorgestrela sulfāti, kaut arī tie izdalās galvenokārt kā glikuronīdi. Mazliet no sākotnējā levonorgestrela cirkulē arī kā 17β -sulfāts. Metaboliskā noārdīšanās ir pakļauta izteiktai starpindivīdu variācijai, kas var daļēji paskaidrot plašo variāciju levonorgestrela koncentrācijās, kas novērotas pacientu vidū.

Eliminācija:

Levonorgestrels tiek eliminēts vienmērīgi aptuveni 36 stundu garā pusperiodā. Levonorgestrels un tā metabolīti tiek galvenokārt izdalīti ar urīnu (40%-68%) un apmēram 16%-48% ar fekālijām.

Etinilestradiols

Absorbcija:

Etinilestradiols tiek ātri un pilnīgi absorbēts un maksimālie plazmas līmeņi tiek sasniegti pēc 1,5 stundām. Pēc presistēmiskās konjugācijas un pirmā loka metabolisma absolūtā biopieejamība ir 60%. Var sagaidīt, ka pēc kāda laika laukums zem līknes un C_{max} mazliet palielināsies.

Izplatība organismā:

Etinilestradiols ir uz 98,8% saistīts ar plazmas proteīniem, gandrīz pilnīgi albumīnam.

Metabolisms:

Etinilestradiols pakļauts presistēmiskai konjugācijai gan mazās zarnas gļotās gan aknās. Zarnu floras veiktā etinilestradiola tiešo konjugātu hidrolīze izdala etinilestradiolu, kas var atkal absorbēties, tādējādi radot enterohepatisku cirkulāciju. Primārais etinilestradiola metabolisma ceļš ir hidroksilācija (kas tiek veikta ar citohroma P-450 starpniecību), kur primārie metabolīti ir 2-OH-etinilestradiols un 2-metoksi-etinilestradiols. 2-OH-etinilestradiols tiek tālāk metabolizēts ķīmiski reaģējošos metabolītos.

Eliminācija:

Etinilestradiols izzūd no plazmas ar $T_{1/2}$ aptuveni 29 stundas gara (26-33 stundas) pusperiodu, plazmas klīrenss mainās no 10-30 l/stundā. Etinilestradiola konjugātu un metabolītu izdalšanās notiek ar urīnu un fekālijām (ar 1:1 proporciju).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Etinilestradiola un levonorgestrela akūta toksicitāte ir zema. Izteiktu sugu atšķirību dēļ preklīniskajiem rezultātiem ir ierobežota paredzamā vērtība estrogēnu lietošanai cilvēku organismā.

Eksperimentālajos dzīvniekos estrogēni uzrādīja embrijiem letālas sekas jau ar relatīvi zemām devām un tika novērotas uroģenitālā trakta kroplības un vīriešu dzimuma embriju feminizācija. Levonorgestrels uzrādīja virilizējošu iedarbību sieviešu dzimuma embrijos. Reprodukcijas toksikoloģijas pētījumi žurkās, pelēs un trušos neatklāja nekādus norādījumus par teratogenitāti, izņemot minēto iedarbību uz seksuālo diferencēšanu.

Uz tradicionālajiem atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes un kancerogēnā potenciāla pētījumiem pamatotie preklīniskie dati neatklāja īpašu risku cilvēkiem, izņemot tos, kas tika apspriesti citās šī dokumenta iedaļās.

6 FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

- koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
- magnija stearāts
- talka
- kukurūzas ciete
- laktozes monohidrāts

Apvalks:

- saharoze
- talka
- kalcijs karbonāts
- titāna dioksīds (E171)
- kopovidons K90
- makrogols 6000
- koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
- povidons K30
- karmelozes nātrija sāls

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija-PVH/PVDH iepakojums

Iepakojumu lielumi: 1×21 un 3×21 apvalkotā tablete

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
75009 Paris
Francija

8 REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9 REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10 TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS