

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGI PODANIA, WNIOSKODAWCÓW, POSIADACZY LICENCJI
HANDLOWEJ W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo Członkowskie	<u>Posiadacz licencji handlowej</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczn</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Belgia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Dania			Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Niemcy		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Grecja		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Irlandia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Włochy		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Luksemburg		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Holandia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Norwegia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Portugalia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Hiszpania		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Szwecja		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie
Wielka Brytania		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinyloestradiolu 0.150 mg lewonorgestrelu	Tabletki powlekane	Doustnie

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE PRZEDSTAWIONE PRZEZ AGENCJĘ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU RIGEVIDON (zob. Aneks I)

Nieodpowiednie wystawienie na działanie składników czynnych kombinowanego doustnego środka antykoncepcyjnego (COC) może skutkować niepowodzeniem działania leku, tj. ciążą, co ma ogromny wpływ na życie człowieka. Nieodpowiednie wystawienie na działanie może prowadzić także do zakłócenia kontroli cyklu oraz zwiększenia częstości występowania krwawienia międzymiesiączkowego, które może mieć wpływ na podatność i spowodować przerwanie stosowania środka COC.

Jednakże, przegląd pozycji literaturowych sugeruje, że oddziaływanie leku na czynność jajników oraz śluzówkę macicy pojawiają się przy dawkach, które są znacznie niższe niż dawki obecnie zatwierdzonych środków COC oraz nie potwierdzają opinii, że środki COC na ogół charakteryzują się wąskim marginesem działania, jeśli chodzi o parametry skuteczności/bezpieczeństwa. Ponadto, wysoka skuteczność środka antykoncepcyjnego została zaobserwowana przy niższych dawkach produktów dostępnych na rynku niż w przypadku dawek preparatu Rigevidon oraz wysoka skuteczność środka antykoncepcyjnego została zaobserwowana także w przypadku środków zawierających jedynie progestogen przy znacznie niższych dawkach niż w przypadku tych dla środków COC.

Środki COC na ogół charakteryzują się dużą zmiennością farmakokinetyki. Zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza farmakokinetyki środków COC jest znacząca. Dlatego też, z farmakokinetycznego punktu widzenia nie ma dowodów, które sugerowałyby, że środki COC takie jak Rigevidon powinny być zakwalifikowane do produktów o wąskim wskaźniku terapeutycznym. Zatem, obecny warunek dotyczący biorównoważności, tj. wykazania biorównoważności w zakresie 80 – 125%, uważa się za odpowiedni dla preparatu Rigevidon, ponieważ będzie stanowił odpowiednie potwierdzenie jego działania jako zasadniczo podobnego środka w zakresie tempa i stopnia wchłaniania.

W oparciu o wnioski, że:

- ⇒ Właściwa skuteczność środka antykoncepcyjnego została zaobserwowana w przypadku środków COC nawet przy niższych dawkach niż w przypadku preparatu Rigevidon oraz przy niższych dawkach produktów opartych jedynie na progestogenie,
- ⇒ Rigevidon był dostępny na rynku w niektórych Państwach Członkowskich i nie otrzymano informacji o niewystarczającej skuteczności czy bezpieczeństwie,
- ⇒ Pomimo dużych zmienności wewnątrz- i międzyosobniczych stężenia steroidów w osoczu, wysoka skuteczność środka antykoncepcyjnego jest konsekwentnie obserwowana w przypadku środków COC przy dawce 0,030 mg etynyloestradiolu oraz 0,150 mg lewonorgestrelu,
- ⇒ Istnieje słaba korelacja pomiędzy poziomem steroidów w osoczu a skutecznością środka antykoncepcyjnego,
- ⇒ Farmakokinetyka progestogenów i EE nie odzwierciedla dokładnie parametrów bezpieczeństwa takich jak krwawienie międzymiesiączkowe czy częste działania niepożądane, ani też rzadkich skutków takich jak ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej,
- ⇒ Nie istnieją kwestie bezpieczeństwa, które pozwoliłyby na zakwalifikowanie środków COC o dawkach 0,030 mg etynyloestradiolu oraz 0,150 mg lewonorgestrelu do kategorii leków o wąskim wskaźniku terapeutycznym.

Wniosek jest taki, że badania nad biorównoważnością z mniejszymi limitami akceptacji nie przyczyniły się do zdolności do ekstrapolowania danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności dla preparatu Rigevidon. Zatem bieżący warunek dotyczący biorównoważności, tj. wykazania biorównoważności w zakresie 80 – 125%, uważa się za odpowiedni dla preparatu Rigevidon.

CHMP zalecił przyznanie bez zastrzeżeń licencji handlowej dla preparatu Rigevidon.

ANNEX III
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rigevidon tabletki powlekane

Uwaga: Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego jest tą, która została załączona w formie Aneksu do decyzji Komisji na podstawie artykułu 29 zgodnie z procedurą skierowania dla produktu leczniczego zawierającego lewonorgestrel i etynyloestradiol. Tekst obowiązywał w tym czasie.

Zgodnie z decyzją Komisji właściwe organy Państw Członkowskich dokonają aktualizacji informacji zgodnie z potrzebami. Charakterystyka Produktu Leczniczego niekoniecznie musi przedstawiać obecnie obowiązujący tekst.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rigevidon tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 150 mikrogramów lewonorgestrelu i 30 mikrogramów etynyloestradiolu. Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania Antykoncepcja doustna

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W jaki sposób należy przyjmować preparat Rigevidon?

Tabletki należy przyjmować codziennie, w kolejności podanej na blistrze, mniej więcej o tej samej porze dnia.

Przyjmuje się po jednej tabletce na dobę przez 21 kolejnych dni. Każdy kolejny blister należy rozpoczynać po 7 dniach przerwy, w trakcie których na ogół pojawia się krwawienie, podobne do miesiączki, spowodowane odstawieniem leku. Na ogół zaczyna się ono w drugim lub trzecim dniu od przyjęcia ostatniej tabletki i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem następnego blistra.

W jaki sposób należy rozpoczynać stosowanie preparatu Rigevidon

U kobiet, które nie stosowały antykoncepcji hormonalnej w ostatnim miesiącu.

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu prawidłowego cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu miesiączki). Stosowanie tabletek można rozpocząć w okresie od 2. do 5. dnia, jednak w trakcie pierwszego cyklu zaleca się wówczas równoczesne stosowanie metod mechanicznych w ciągu pierwszych 7 dni antykoncepcji doustnej.

Zmiana na preparat Rigevidon ze stosowania innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożonych tabletek doustnych, krążka dopochwowego lub plastra):

Pacjentka powinna rozpocząć stosowanie preparatu Rigevidon w następnym dniu po przyjęciu ostatniej zawierającej substancję czynną tabletki z poprzedniego blistra tabletek antykoncepcyjnych (lub po usunięciu krążka dopochwowego lub plastra), jednak nie później niż w następnym dniu po upływie zachowywanego na ogół podczas stosowania poprzedniego środka antykoncepcyjnego okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek (lub okresu przyjmowania placebo, bądź też przerwy w stosowaniu krążka dopochwowego lub plastra).

Zmiana na preparat Rigevidon ze stosowania metody obejmującej podawanie wyłącznie progestagenu (tabletki zawierające wyłącznie progestagen lub minitabletki, zastrzyki, implant)

Pacjentka może rozpocząć stosowanie preparatu Rigevidon po stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (w przypadku implantu – w dniu jego usunięcia, a w przypadku zastrzyku – w dniu, w którym powinien zostać podany następny zastrzyk). W tych wszystkich przypadkach pacjentce należy doradzić, aby stosowała równocześnie metody mechaniczne w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu lub porodzie przedwczesnym w pierwszym trymestrze ciąży

Pacjentka może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Po poronieniu lub porodzie przedwczesnym w drugim trymestrze ciąży

Zalecenia dotyczące kobiet karmiących piersią – patrz punkt 4.6.

Pacjentce należy poradzić, aby rozpoczęła przyjmowanie leku w 21. – 28. dniu po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie poporodowym. Jeżeli zacznie później, należy jej doradzić, aby stosowała równocześnie metody mechaniczne w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Z kolei, jeżeli pacjentka odbyła już jakikolwiek stosunek po porodzie, przed rozpoczęciem stosowania tabletek należy wykluczyć ciążę lub należy poczekać z rozpoczęciem ich stosowania do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Pominięcie tabletek

Jeżeli pacjentka zapomni o przyjmowaniu tabletek przez mniej niż 12 godzin, nie spowoduje to obniżenia skuteczności ochrony przed zaciążeniem. Pacjentka powinna przyjąć tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, przyjmując następnie pozostałe tabletki w zwykły sposób.

Jeżeli jednak opóźnienie jest większe niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcji może ulec zmniejszeniu. Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki powinno być zgodne z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nie wolno opóźnić w czasie przyjmowania tabletek o więcej niż 7 dni.
2. Koniecznych jest 7 dni niezaburzonego przyjmowania tabletek, aby zachować właściwy stopień zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej.

W związku z czym, w praktyce codziennej, należy udzielić następujących rad:

Tydzień 1:

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli będzie to oznaczać, że będzie musiała przyjąć równocześnie 2 tabletki. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Równocześnie powinna stosować metodę mechaniczną, np. prezerwatywę, w ciągu następnych 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy rozważyć możliwość zaciążenia. Im więcej zapomnianych tabletek i im krótszy odstęp czasu między zapomnieniem o przyjęciu tabletki i zwykłym okresem przerwy w stosowaniu preparatu, tym większe ryzyko zaciążenia.

Tydzień 2:

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli będzie to oznaczać, że będzie musiała przyjąć równocześnie 2 tabletki. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Pod warunkiem, że w ciągu 7 dni poprzedzających termin przyjęcia zapomnianej tabletki lek był przyjmowany prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie jakichkolwiek dodatkowych metod antykoncepcyjnych. W przeciwnym wypadku lub gdy pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała inną metodę antykoncepcyjną przez 7 dni.

Tydzień 3:

Istnieje duże ryzyko niepowodzenia antykoncepcji ze względu na zbliżający się okres przerwy w stosowaniu tabletek. Obniżeniu skuteczności ochrony przed zaciążeniem można jednak zapobiec przez odpowiednie skorygowanie przyjmowania tabletek. Jeżeli przestrzega się jednej z niżej podanych dwóch alternatywnych zasad postępowania nie ma

konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających termin przyjęcia zapomnianej tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała się do pierwszej z wymienionych dwóch alternatywnych zasad i stosowała równocześnie inną metodę antykoncepcyjną przez następnych 7 dni.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli będzie to oznaczać, że będzie musiała przyjąć równocześnie 2 tabletki. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Powinna rozpocząć nowy blister natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnie wykorzystywanego blistra, tj. bez zachowywania odstępu bez leczenia pomiędzy kolejnymi blisterami. Istnieje jedynie niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia z odstawienia do końca stosowania drugiego blistra, jednak może dojść do plamienia lub krwawienia w dniach przyjmowania tabletek.

2. Pacjentce można również doradzić, aby zaprzestała przyjmowania tabletek z aktualnego blistra. W takim przypadku powinna zachować odstęp 7 dni bez tabletek, wliczając w to dni, w których zapomniała o przyjmowaniu leku, a następnie kontynuować antykoncepcję z użyciem następnego blistra.

Jeżeli pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek i nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia w ciągu pierwszej planowej przerwy w ich przyjmowaniu, należy sprawdzić, czy nie zaszła w ciążę.

Postępowanie w razie wystąpienia wymiotów i (lub) biegunki

W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin od przyjęcia tabletki, może się ona w pełni nie wchłoniąć. W takim przypadku należy przestrzegać podanych powyżej zaleceń dotyczących pominięcia tabletek. Biegunka może spowodować zmniejszenie skuteczności antykoncepcji wskutek uniemożliwienia pełnego wchłonięcia się leku. Jeżeli pacjentka nie chce wprowadzić zmian do zwykłego stosowania tabletek, powinna przyjąć wymagane dodatkowe tabletki z innego blistra.

W jaki sposób doprowadzić do opóźnienia lub zmiany terminu występowania miesiączki: Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, pacjentka powinna kontynuować stosowanie następnego blistra preparatu Rigevidon po przyjęciu ostatniej tabletki z przyjmowanego aktualnie opakowania, bez zachowywania okresu przerwy w stosowaniu leku. Wydłużony okres przyjmowania tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, do wyczerpania zawartości drugiego blistra. W tym okresie u pacjentki może dojść do niewielkiego krwawienia lub plamienia. Można powrócić do normalnego stosowania preparatu Rigevidon po zachowaniu zwykłej przerwy 7 dni bez tabletek.

Gdyby pacjentka chciała przesunąć moment wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż ten, w którym krwawienie pojawia się podczas aktualnego przyjmowania tabletek, można jej poradzić, aby skróciła następny okres przerwy w ich stosowaniu o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie w trakcie stosowania zawartości drugiego blistra (podobnie jak w przypadku odsuwania miesiączki na późniejszy termin). Konieczne jest podkreślenie, że nie należy wydłużać okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych środków antykoncepcyjnych nie wolno stosować w razie występowania wymienionych poniżej stanów. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania doustnych leków antykoncepcyjnych, leki te należy natychmiast odstawić:

- Obecne lub wcześniejsze występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) z czynnikami ryzyka lub bez (patrz punkt 4.4)

- Obecne lub wcześniejsze występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic, w tym w szczególności zawału serca, choroby naczyń mózgowych (patrz punkt 4.4)
- Istotne lub liczne czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej lub tętniczej (patrz punkt 4.4)
- Wcześniejsze występowanie objawów prodromalnych zakrzepicy (np. przemijające niedokrwienie mózgu, dławica piersiowa)
- Ciąża lub podejrzenie ciąży (patrz punkt 4.6)
- Zaburzenia sercowo-naczyniowe, tj. choroby serca, wady zastawek, zaburzenia rytmu
- Ciężkie nadciśnienie
- Cukrzyca powikłana mikro- lub makroangiopatią
- Choroby oczu pochodzenia naczyniowego
- Nowotwory złośliwe piersi
- Nowotwory złośliwe błony śluzowej macicy lub rozpoznanie bądź podejrzenie innej choroby nowotworowej zależnej od estrogenów
- Ciężkie lub niedawno przebyte choroby wątroby, jeśli nie doszło do normalizacji wyników prób wątrobowych
- Obecne lub wcześniejsze występowanie łagodnych lub złośliwych nowotworów wątroby
- Krwawienie z pochwy o nieznanym etiologii
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena i badanie przed rozpoczęciem stosowania złożonych leków antykoncepcyjnych

Przed rozpoczęciem lub ponownym podjęciem stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych należy uzyskać pełny wywiad chorobowy i rodzinny oraz wykonać badanie przedmiotowe w kierunku podanych przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i ostrzeżeń (patrz część „Ostrzeżenia” w niniejszym punkcie). Badania te należy powtarzać co najmniej raz w roku w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji. Okresowe wykonywanie badań jest ważne również, dlatego, że przeciwwskazania (np. przemijające niedokrwienie mózgu) lub czynniki ryzyka (np. dziedziczne żyłne lub tętnicze choroby zakrzepowe) mogą wystąpić po raz pierwszy w trakcie przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Częstość i rodzaj wykonywanych badań należy indywidualnie dostosować do potrzeb pacjentki, jednak generalnie szczególną uwagę należy zwracać na ciśnienie tętnicze oraz na badanie piersi, brzucha i narządów wewnętrznych, które powinno obejmować wykonanie badania cytologicznego komórek szyjki macicy oraz odpowiednich badań laboratoryjnych.

Ostrzeżenia

Pacjentki należy ostrzec, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani przed jakimikolwiek innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. W razie ryzyka wystąpienia takiej choroby lub zakażenia wirusem HIV zaleca się prawidłowe i stałe stosowanie prezerwatyw jako jedynej lub dodatkowej metody antykoncepcji.

Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krążenia związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko to zwiększa się z wiekiem i liczbą wypalanych papierosów, przy czym jest szczególnie zaznaczone u kobiet w wieku powyżej 35 lat. Wszystkim kobietom przyjmującym doustne środki antykoncepcyjne należy zdecydowanie zalecać, aby nie paliły. Należy rozważyć stosowanie innych metod antykoncepcji u palących pacjentek w wieku powyżej 35 lat.

W razie obecności u pacjentki któregośkolwiek z wymienionych poniżej czynników ryzyka należy dokonać oceny stosunku korzyści ze stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do związanego z nim ryzyka w każdym indywidualnym przypadku i omówić wynik tej oceny z pacjentką przed przystąpieniem do doustnej antykoncepcji. Pacjentkę należy również poinformować, że powinna zgłosić się do lekarza w razie pogorszenia, zaostrenia lub pojawienia

się któregokolwiek z tych stanów lub czynników ryzyka. Lekarz musi wtedy zdecydować, czy należy przerwać stosowanie doustnej antykoncepcji.

1. Choroby krążenia

Badania epidemiologiczne wskazują na związek między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i zwiększeniem ryzyka tętniczych i żylnych zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał serca, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna.

Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia objawów wskazujących na zagrażające powikłania: ciężki nieprawidłowy ból głowy, zaburzenia widzenia, podwyższone ciśnienie tętnicze, objawy kliniczne zakrzepicy żył głębokich lub zatorowość płucna.

Choroba zakrzepowo-zatorowa żył, objawiająca się zakrzepicą żył głębokich i (lub) zatorowością płucną, może wystąpić podczas stosowania dowolnego doustnego środka antykoncepcyjnego. Przybliżona częstość jej występowania wśród kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów (mniej niż 50 mikrogramów etynyloestradiolu) wynosi do 4/10 000 osobolat w porównaniu do 0,5-1/10 000 osobolat wśród pozostałych kobiet. Częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej żył w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji jest jednak dużo mniejsza niż w przypadkach związanych z ciążą (tj. 6/10 000 osobolat).

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, tj. w naczyniach wątroby, krezki, żyłach nerkowych lub żyłach oraz tętnicach siatkówki, u kobiet stosujących doustne leki antykoncepcyjne. Nie ustalono jednoznacznie, czy przypadki te mają związek ze stosowaniem tych leków.

Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej (żył i/lub tętnic):

- wiek
- palenie papierosów (kobiety w wieku powyżej 35 lat powinny zostać poinformowane o tym, że nie powinny palić, jeżeli chcą stosować złożone leki antykoncepcyjne).
- predyspozycje dziedziczne (np. choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic u rodzeństwa lub u rodziców we względnie młodym wieku). W przypadku podejrzenia dziedzicznej skłonności do tego typu zaburzeń pacjentkę należy skierować do specjalisty, zanim zdecyduje się ona na stosowanie doustnej antykoncepcji.
- otyłość (wskaznik masy ciała powyżej 30 kg/m²)
- dyslipoproteinemia
- nadciśnienie tętnicze
- choroby zastawek serca
- migotanie przedsionków
- długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny, operacja kończyn dolnych lub znaczny uraz. Zaleca się wówczas przerwanie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych (w przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego – co najmniej 4 tygodnie przed zabiegiem), które można wznowić dopiero po upływie 2 tygodni od pełnego uruchomienia.

Nie ustalono jednoznacznie potencjalnej roli żylaków i zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie żył powierzchownych w rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej żył.

Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie okołoporodowym (dokładniejsze informacje przedstawiono w punkcie 4.6).

Do innych stanów chorobowych, które wiążano z występowaniem zaburzeń ze strony układu krążenia, należą: cukrzyca, toczén rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekła zapalna choroba jelita grubego (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

W razie zwiększenia częstości lub ciężkości napadów migrenowych (co może być objawem prodromalnym choroby naczyń mózgowych) w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych należy rozważyć natychmiastowe ich odstawienie.

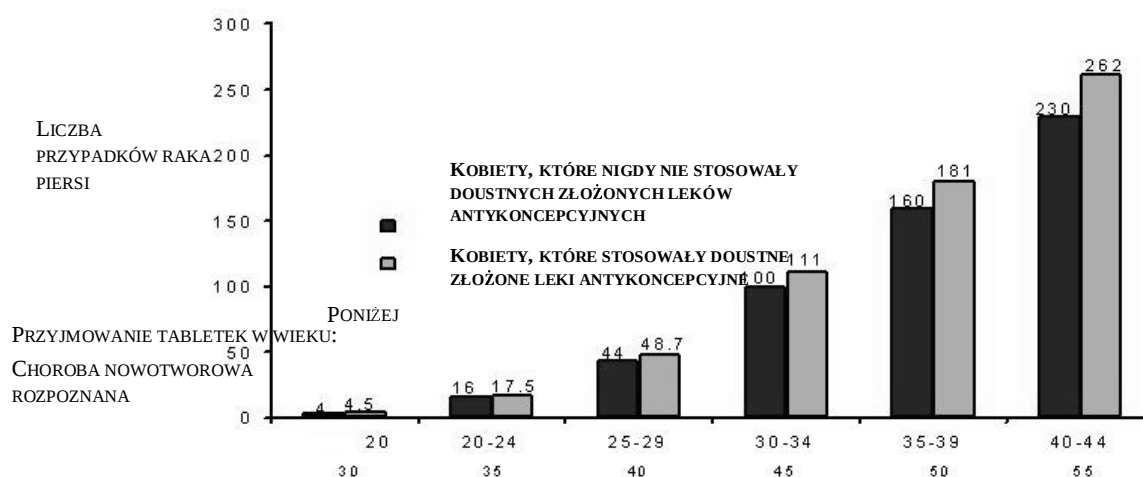
Do czynników biochemicznych wskazujących na dziedziczną lub nabytą skłonność do zakrzepicy żyłnej lub tętniczej należą oporność na aktywowane białko C (APC), hiperhomocysteinemia, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, przeciwciała przeciw fosfolipidom (przeciwciała przeciw kardiolipinie, antykoagulant toczniowy).

2. Choroby nowotworowe:

W niektórych badaniach epidemiologicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet stosujących przez dłuższy czas doustne środki antykoncepcyjne, przy czym dalej dokładnie nie wyjaśniono, w jakim stopniu może to się wiązać z określonymi zachowaniami seksualnymi oraz z innymi czynnikami, takimi jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet przyjmujących złożone leki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się względne ryzyko (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi. To zwiększenie ryzyka ulegało stopniowo zmniejszeniu w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania doustnej antykoncepcji. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących w danym momencie lub w przeszłości doustne środki antykoncepcyjne jest niewielki wobec ryzyka wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia.

SZACUNKOWE SKUMULOWANE LICZBY PRZYPADKÓW RAKA PIERSI NA 10 000 Kobiet, u których został on rozpoznany podczas 5 lat stosowania i w okresie do 10 lat od zaprzestania stosowania doustnych złożonych leków antykoncepcyjnych w porównaniu do liczby przypadków raka piersi rozpoznanego w grupie 10 000 kobiet, które nigdy tych leków nie stosowały



W badaniach tych brak jest dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowane podwyższenie ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących doustne leki antykoncepcyjne, z działania biologicznego tych leków lub z połączenia obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet stosujących doustne leki antykoncepcyjne wykazują tendencję do mniejszego zaawansowania klinicznego w porównaniu do przypadków rozpoznanych w pozostałej grupie pacjentek.

Donoszono o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów wątroby u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków w obrębie jamy brzusznej. W razie wystąpienia silnego bólu w górnej części brzucha, hepatomegalii lub objawów krwotoku w obrębie jamy brzusznej u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne należy wziąć pod uwagę guz wątroby w diagnostyce różnicowej.

3. Inne stany

Kobiety z hipertriglicydemią lub z wywiadem rodzinnym obciążonym tym zaburzeniem mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby stosowanie preparatu należy przerwać do momentu normalizacji prób wątrobowych. U pacjentek z niewydolnością wątroby może dochodzić do zaburzenia metabolizmu hormonów steroidowych.

Kobiety z hiperlipidemią należy poddawać ścisłej obserwacji, jeżeli zdecydują się na stosowanie tabletek antykoncepcyjnych.

Chociaż u wielu kobiet stosujących doustną antykoncepcję stwierdzano niewielkie podwyższenia ciśnienia tętniczego, rzadko ma to znaczenie kliniczne. Jeżeli dojdzie do rozwoju utrzymującego się, istotnego klinicznie nadciśnienia w trakcie przyjmowania doustnych leków antykoncepcyjnych, leki te należy odstawić i przystąpić do leczenia nadciśnienia. O ile to będzie właściwe, można powrócić do stosowania doustnej antykoncepcji, gdy terapia przeciwnadciśnieniowa doprowadzi do normalizacji wartości ciśnienia.

Donoszono, że następujące stany mogą wystąpić lub ulec pogorszeniu zarówno w trakcie ciąży, jak i w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, chociaż nie istnieją miarodajne dowody na ich związek z tymi ostatnimi: żółtaczka i (lub) świąd w związku z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu w wyniku otosklerozy.

Doustne leki antykoncepcyjne mogą przyczyniać się do rozwoju obwodowej oporności na insulinę i tolerancji glukozy. Dlatego kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Rigevidon zawiera laktozę i sacharozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ze stosowaniem złożonych leków antykoncepcyjnych wiązano występowanie choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W nielicznych przypadkach może wystąpić ostuda na skórze, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie chorobowym. Kobiety z tendencją do występowania tego typu zmian powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zmiany dotyczące oka

Istnieją doniesienia kazuistyczne o występowaniu zakrzepicy naczyń siatkówki w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Doustne środki antykoncepcyjne należy odstawić w razie wystąpienia niewyjaśnionej częściowej lub całkowitej utraty wzroku, wytrzeszczu gałek ocznych lub podwójnego widzenia, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub zmian w obrębie naczyń siatkówki.

Kobiety, u których wystąpi ciężka depresja w trakcie przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych, powinny je odstawić. Należy je poinformować o konieczności stosowania alternatywnej metody zapobiegania ciąży podczas próby ustalenia, czy objawy depresyjne wykazują związek z doustnym preparatem antykoncepcyjnym. Pacjentki z depresją w wywiadzie muszą pozostawać pod ścisłą obserwacją; powinny odstawić doustny preparat antykoncepcyjny w razie nawrotu objawów depresji.

W trakcie stosowania preparatu Rigevidon nie należy przyjmować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia leku w osoczu i jego skuteczności klinicznej (patrz punkt 4.5).

Zmniejszenie skuteczności

Do zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych może dojść w razie zapomnienia o przyjęciu tabletek lub wystąpienia wymiotów (patrz punkt 4.2), bądź też podczas równoczesnego stosowania innego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

Utrudnienie kontroli cyklu miesięcznego

W przypadku wszystkich złożonych środków antykoncepcyjnych możliwe jest wystąpienie krwawienia lub plamienia w trakcie cyklu, zwłaszcza w pierwszych miesiącach. Dlatego wykonanie badań mających na celu wyjaśnienie przyczyn jakiegokolwiek krwawienia tego typu należy rozważyć dopiero po okresie adaptacyjnym, który powinien wynosić około 3 cykli.

W razie utrzymywania się lub wystąpienia nieregularnych krwawień po uprzednio regularnych cyklach należy rozważyć istnienie ewentualnych niehormonalnych przyczyn tych zaburzeń, przy czym zaleca się wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia choroby nowotworowej lub ciąży. W razie wykluczenia podłoża niehormonalnego może być konieczne rozważenie zastosowania doustnych środków antykoncepcyjnych o większej zawartości hormonów.

Czasem może nie wystąpić krwawienie z odstawienia w trakcie przerwy w stosowaniu tabletek. Jeżeli tabletki były przyjmowane zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo ciąży u pacjentki. Jednak jeżeli zalecenia te nie były przestrzegane przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją doustnej antykoncepcji należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje lekowe prowadzące do zwiększonego klirensu hormonów płciowych mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia w trakcie cyklu i do nieskuteczności antykoncepcji. Oddziaływania tego typu wykazano w przypadku pochodnych hydantoiny (np. fenytoiny), barbituranów, prymidonu, karbamazepiny i ryfampicyny. Do innych substancji czynnych, które mogą zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, należą okskarbazepina, topiramata i gryzeofulwina. Mechanizm omawianych interakcji wydaje się być związany z właściwościami indukowania enzymów wątrobowych wykazywanymi przez te substancje czynne. Maksymalną indukcję enzymów obserwuje się na ogół dopiero po upływie 2-3 tygodni od rozpoczęcia leczenia, jednak może się ona następnie utrzymywać przez co najmniej 4 tygodnie od jego zaprzestania. Donoszono również o niepowodzeniu antykoncepcji podczas stosowania innych antybiotyków, takich jak ampicylina i tetracykliny, chociaż mechanizm tych interakcji nie został wyjaśniony.

Podczas krótkoterminowego stosowania dowolnych z powyższych substancji czynnych indukujących enzymy zaleca się dodatkowe stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji od początku równoczesnego przyjmowania danej substancji, w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie od odstawienia leku. Kobiety leczone przez krótki okres wymienionymi

antybiotykami muszą tymczasowo stosować metodę mechaniczną równocześnie ze stosowaniem tabletek antykoncepcyjnych, tj. w okresie równoczesnego przyjmowania danej substancji czynnej i przez 7 dni od zaprzestania jej przyjmowania. Gdyby zgodnie z powyższymi zaleceniami dodatkowe środki ostrożności należało stosować jeszcze po zużyciu opakowania preparatu Rigevidon, należy rozpocząć następne opakowanie tego preparatu bez zachowywania przerwy bez tabletek. W takim przypadku krwawienia z odstawienia należy oczekiwać dopiero po wyczerpaniu zawartości drugiego opakowania. Jeżeli nie wystąpi ono w tym terminie, pacjentka powinna zgłosić się do lekarza w celu wykluczenia ciąży.

U kobiet stosujących przez dłuższy czas wymienione powyżej produkty lecznicze należy zalecić stosowanie innych środków antykoncepcyjnych.

Hypericum perforatum (dziurawiec zwyczajny)

Równocześnie z omawianym lekiem nie należy przyjmować ziołowych preparatów dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ponieważ może to doprowadzić do braku działania antykoncepcyjnego. Donoszono o występowaniu krwawień międzymiesiączkowych i nieplanowanych ciąż. Wiąże się to z indukcją enzymów metabolizujących lek przez składniki dziurawca zwyczajnego. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie od zaprzestania stosowania tego ostatniego.

Równoczesne stosowanie rytonawiru również może indukować enzymy wątrobowe, z podobnym niekorzystnym wpływem na skuteczność leków antykoncepcyjnych.

Stosowanie preparatu Rigevidon może prowadzić do zwiększenia stężenia osocznego cyklosporyny i diazepamu (oraz innych benzodiazepin, które ulegają hydroksylacji), prawdopodobnie w wyniku zahamowania eliminacji wątrobowej.

Preparat Rigevidon może zwiększać dostępność biologiczną imipraminy, co prowadzi do zwiększenia ryzyka jej toksyczności.

Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym oznaczeń biochemicznych wykonywanych w ramach diagnostyki czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, na stężenie osoczone białek (transportowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy, na stężenie osoczone frakcji lipidowych/lipoproteinowych, na parametry metabolizmu węglowodanów i krzepnięcia krwi oraz na parametry fibrynolizy. Zmienione wartości nie wykraczają na ogół poza zakres norm laboratoryjnych.

Należy się zapoznać z informacją na temat stosowania leków przyjmowanych równocześnie z preparatem Rigevidon w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie preparatu Rigevidon jest niewskazane w ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, należy natychmiast go odstawić.

Dane kliniczne na temat ograniczonej liczby kobiet w ciąży przyjmujących lewonorgestrel nie wskazują na to, aby substancja ta podawana pojedynczo wywierała niekorzystny wpływ na płód.

Wyniki większości przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych nie wskazują na zwiększenie ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące tabletki antykoncepcyjne przed ciążą ani na oddziaływania teratogenne lub fetotoksyczne w razie przypadkowej ekspozycji płodu na złożone preparaty estrogenowo - progestagenowe.

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka kobiecego. W związku z tym stosowania tych środków nie należy zalecać do momentu pełnego odstawienia od piersi dziecka przez kobietę w okresie laktacji. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Preparat Rigevidon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Względnie rzadkie, jednak poważne zdarzenia, które wymagają przerwania leczenia:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (w tym zawał serca, choroby naczyń mózgowych)
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył (zapalenie żył, zatorowość płucna)
- nadciśnienie tętnicze, choroby tętnic wieńcowych
- hiperlipidemia (hipertriglicerydemia i/lub hipercholesterolemia), cukrzyca
- ciężka mastodynia, łagodna mastopatia
- gruczolak przysadki wydzielający prolaktynę (rzadko z towarzyszącym mlekotokiem)
- ciężki, nieprawidłowy ból głowy, migrena, zawroty głowy, zaburzenia widzenia
- pogorszenie przebiegu padaczki
- gruczolak wątroby, żółtaczką cholestatyczną
- ostuda.

Częściej występujące, jednak mniej istotne powikłania, które na ogół nie wymagają odstawienia leku, jednak mogą wymagać rozważenia zmiany na stosowanie innego złożonego doustnego leku antykoncepcyjnego:

- nudności, łagodny ból głowy, przyrost masy ciała, drażliwość, uczucie ciężkości nóg
- tkliwość piersi, plamienie, wydłużenie cyklu miesięczkowego, zanik miesiączki, zmiany libido
- podrażnienie oczu w trakcie noszenia soczewek kontaktowych.

Rzadkie:

- trądzik młodzieńczy, łojotok, nadmierne owłosienie
- depresja;
- wymioty;
- reakcje alergiczne.

Inne: kamica żółciowa.

Objawy po przerwaniu leczenia:

- polekowy zanik miesiączki.

Po zakończeniu leczenia może występować zanik miesiączki z brakiem jajczkowania (najczęściej u kobiet z nieregularnymi cyklami miesięczkowymi w wywiadzie). Na ogół ustępuje samoistnie. Jeżeli trwa dłużej, pacjentkę należy przebadać w kierunku zaburzeń przysadkowych przed kontynuacją przepisywania leku.

4.9 Przedawkowanie

W literaturze nie ma doniesień na temat ciężkich szkodliwych skutków przedawkowania leku. Do objawów, które mogą wystąpić po przedawkowaniu, należą: nudności, wymioty, a u młodych dziewcząt – niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje odtrutka, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, dawki stałe
Kod ATC: G 03 AA 07

Działanie antykoncepcyjne preparatu Rigevidon opiera się na interakcji pomiędzy różnymi czynnikami, z których najważniejszy to zahamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego.

Wskaźnik Pearl (liczba ciąż/100 osobolat) dla złożonych jednofazowych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających 0,15 mg lewonorgestrelu i 0,03 mg etynyloestradiolu wynosi 0,1 (wskaźnik niepowodzenia metody).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Lewonorgestrel

Wchłanianie:

Lewonorgestrel wchłania się w sposób szybki i całkowity po doustnym podaniu preparatu Rigevidon. Jego biodostępność wynosi około 100%, przy czym nie ulega on efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dystrybucja:

Lewonorgestrel jest w dużym stopniu związany z albuminami i SHBG (globuliną wiążącą hormony płciowe) w osoczu.

Metabolizm:

Substancja jest metabolizowana głównie w wyniku redukcji grupy $\Delta 4$ -3-okso i hydroksylacji w pozycjach 2 α , 1 β i 16 β , po czym następuje sprzęganie. Większość metabolitów krążących we krwi stanowią siarczany 3 α ,5 β -tetrahydro-lewonorgestrelu, które mogą być wydalone z organizmu jako glukuronidy. Część podanego lewonorgestrelu krąży również w postaci 17 β -siarczanu. Klirens metaboliczny charakteryzuje się znaczną zmiennością osobniczą, co może częściowo wyjaśniać znaczną zmienność stężenia lewonorgestrelu obserwowaną u pacjentek.

Eliminacja:

Lewonorgestrel ulega eliminacji ze średnim $t_{1/2}$ równym około 36 godzin w stanie równowagi stacjonarnej. Substancja ta wraz z jej metabolitami jest wydalana przede wszystkim w moczu (40%-68%), a w około 16-48% z kałem.

Etynyloestradiol

Wchłanianie:

Etynyloestradiol wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1,5 godziny. Po sprzęganiu przed przedostaniem do krążenia ogólnego i po zmetabolizowaniu w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 60%. Pole pod krzywą i Cmax mogą się nieco zwiększać z czasem.

Dystrybucja:

Etynyloestradiol jest w 98,8% związany z białkami osocza – prawie całkowicie z albuminami.

Metabolizm:

Etynyloestradiol ulega sprzęganiu przed przedostaniem do krążenia ogólnego – zarówno w śluzówce jelita cienkiego, jak i w wątrobie. Hydroliza przez florę jelitową, produktów bezpośredniego sprzęgania etynyloestradiolu, powoduje uwolnienie etynyloestradiolu, który może ponownie się wchłaniać, co prowadzi do wytworzenia krążenia jelitowo-wątrobowego. Najważniejszym szlakiem metabolicznym leku jest hydroksylacja katalizowana przez

cytochrom P-450, przy czym podstawowymi powstającymi metabolitami leku są: 2-OH-etynyloestradiol oraz 2-metoksy-etynyloestradiol. 2-OH-etynyloestradiol ulega dalszemu metabolizmowi – do reaktywnych chemicznie metabolitów.

Eliminacja:

Etynyloestradiol jest usuwany z osocza z $t_{1/2}$ około 29 godzin (26-33 godzin), przy czym jego klirens osoczowy waha się od 10 do 30 l/godz. Produkty sprzęgania etynyloestradiolu i jego metabolity są wydalane w moczu i z kałem (w stosunku 1:1).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra etynyloestradiolu i lewonorgestrelu jest mała. Ze względu na znaczne różnice między gatunkami wyniki badań klinicznych jedynie w ograniczonym stopniu można odnieść do stosowania estrogenów u ludzi.

U zwierząt doświadczalnych estrogeny powodowały obumieranie zarodków już we względnie małych dawkach; obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów płci męskiej. Lewonorgestrel działał wirylizująco na płody płci żeńskiej. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na szczurach, myszach i królikach nie wskazywały na istnienie innych oddziaływań toksycznych poza wpływem na różnicowanie płci.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie bazujące na konwencjonalnych badaniach nad toksycznością dawek wielokrotnych, genotoksycznością i potencjalną rakotwórczością nie ujawniły istnienia szczególnych zagrożeń wobec ludzi poza omówionymi w innych punktach niniejszej charakterystyki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

- krzemionka, koloidalna bezwodna
- magnezu stearynian
- talk
- skrobia kukurydziana
- laktoza jednowodna

Skład powłoki:

- sacharoza
- talk
- wapnia węglan
- tytanu dwutlenek (E171)
- kopowidon K90
- Makrogol 6000
- krzemionka, koloidalna bezwodna
- powidon K30
- sodu karmeloza

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres trwałości

4 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium-PCW/PCWD

Wielkości opakowań: 1×21 i 3×21 tabletki powlekane

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
75009 Paris
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

-