

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILY LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA,
ŽIADATEĽ, DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Belgicko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Dánsko			Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Nemecko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Grécko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Írsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Taliansko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Luxembursko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Holandsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Nórsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Portugalsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Španielsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Švédsko		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie
Spojené kráľovstvo		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg Ethinylestradiol 0.150 mg Levonorgestrel	Obalené tablety	Perorálne podávanie

PRÍLOHA II
ODBORNÉ ZÁVERY PREZENTOVANÉ EMEA

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÝCH ZÁVEROV NA RIGEVIDON (POZRI PRÍLOHU I)

Vystavenie aktívnych komponentov kombinovanej orálnej antikoncepcie (COC) neadekvátnym podmienkam môže viesť k zlyhaniu terapie, napr. k vzniku tehotenstva, ktoré má vplyv na život ľudí. Neadekvátna expozícia môže taktiež viesť k prerušeniu kontroly menštruačného cyklu a zvýšiť výskyt intramenštruálneho krvácania, čo následne ovplyvňuje kompliance a spôsobuje prerušeniu užívania COC.

Avšak súhrn literatúry poukazuje na to, že vplyv na funkciu ovárií a endometria je prítomný už pri dávkach podstatne nižších ako pri doteraz schválených COC a nepodporuje tvrdenie, že COC majú vo všeobecnosti úzku terapeutickú šírku v zmysle pomeru účinnosti a bezpečnosti. Okrem toho, vysoká účinnosť antikoncepcie bola demonštrovaná pri výrobkoch na trhu s nižšou dávkou ako má Rigevidonu a vysoká účinnosť antikoncepcie bola taktiež ukázaná pri výlučne progestogénových metódach so značne nižšími dávkami, ako u COC.

COC všeobecne majú širokú variáciu v rámci farmakokinetiky. Intra-individuálna a interindividuálna variabilita farmakokinetiky COC je signifikantná. Preto z pohľadu farmakokinetiky nie je žiadny dôkaz, ktorý by naznačoval, že COC ako Rigevidon by mali byť zaradené medzi látky s úzkym terapeutickým indexom. Z tohto dôvodu sú súčasné podmienky bioekvivalencie, napr. demonštrácia bioekvivalencie medzi 80- 125%, považované za vhodné pre Rigevidon a tento dostatočne preukazuje svoju výkonnosť, ako v podstate rovnaký výrobok v zmysle podmienok rýchlosti a objemu absorpcie.

Na základe zistení, že:

- ☐ adekvátna účinnosť antikoncepčných prostriedkov bola dokonca preukázaná u COC obsahujúcich nižšie dávky ako Rigevidon a s nízko dávkovanými čisto progestogénovými produktmi,
- ☐ Rigevidon je na trhu v niektorých členských štátoch bez znakov nedostatočnej účinnosti alebo bezpečnosti,
- ☐ napriek inter- a intra-individuálnym variáciám koncentrácie steroidov v plazme, vysoká účinnosť antikoncepcií je zhodne ukázaná pri COC s 0.030 mg ethinyloestradiolu and 0.150 mg levonorgestrelu,
- ☐ korelácia medzi hladinami steroidov v plazme a účinnosťou antikonceptív je nízka,
- ☐ farmakokinetika progesterónu a EE nereflektuje adekvátne bezpečnostné parametre, ako napríklad endometriálne krvácanie alebo nezriedkavé všeobecné vedľajšie účinky ako riziko tromboembolickej choroby,
- ☐ preto nie sú žiadne bezpečnostné dôvody na umiestnenie COC s 0.030 mg ethinyloestradiolu a 0.150 mg levonorgestrele do kategórie liekov s úzkym terapeutickým rozsahom.

Záverom je, že bioekvivalenčné štúdie s užšími akceptačnými limitmi neprispievajú k zisťovaniu dát o bezpečnosti a efektivite Rigevidonu. Teda súčasný predpoklad pre bioekvivalenciu, napr. demonštrácia bioekvivalencie medzi 80 – 125%, je považovaný za vhodný pre Rigevidon.

Keďže nie sú žiadne námietky, výbor CHMP odporúča udelenie rozhodnutia o registrácii pre Rigevidon.

PRÍLOHA III
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU
pre
obalené tablety Rigevidon

Poznámka: Tento súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) bol priložený k rozhodnutiu Komisie o článku 29 týkajúceho sa predloženia návrhu o levonorgestrel a etinylestradiol-, ktorý obsahuje lieky. Jeho znenie bolo v tom čase platné.

Po schválení rozhodnutia Komisie príslušné orgány členského štátu podľa požiadaviek zaktualizujú informácie o lieku. Z tohto dôvodu nemusí tento súhrn charakteristických vlastností lieku byť textom, ktorý je platný v súčasnosti.

1. NÁZOV LIEKU

Rigevidon obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 150 mikrogramov levonorgestrelu a 30 mikrogramov etinylestradiolu. Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta
Biele, bikonvexné, okrúhle tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ako sa Rigevidon užíva ?

Tablety sa musia užívať v poradí vyznačenom na blistrovom balení, každý deň približne v tom istom čase.

Jedna tableta sa užíva denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní. Každé ďalšie blistrové balenie sa začne po 7-dňovom intervale bez užívania tabliet, počas ktorého sa obyčajne vyskytne krvácanie z vysadenia. Toto krvácanie sa začne obyčajne na druhý alebo tretí deň po užití poslednej tablety a nemusí sa skončiť predtým, ako sa začne s ďalším blistrovým balením.

Ako začať užívať Rigevidon

Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie počas posledného mesiaca
Tablety sa majú začať užívať v deň 1 prirodzeného ženského cyklu (t.j. v prvý deň menštruačného krvácania). Je prípustné začať s tabletami na 2.-5. deň, ale odporúča sa počas prvého cyklu súčasne používať počas prvých 7 dní bariérovú antikoncepčnú metódu.

Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaných perorálnych tabliet, vaginálneho inzertu alebo transdermálnej náplaste):

Žena má začať užívať Rigevidon v deň po tom, ako dobrala poslednú účinnú tabletu vo svojom predchádzajúcom blistrovom balení antikoncepčných tabliet (alebo po odstránení vaginálneho inzertu alebo transdermálnej náplaste), ale najneskôr v deň po obvyklom intervale bez tabliet (alebo placebo, bez náplaste alebo bez krúžku) pri jej predošlej antikoncepcii.

Prechod z metódy založenej len na gestagéne (len gestagén alebo minitabletky, injekcia, implantát)

Žena môže prejsť z tabliet založených len na gestagéne v ktorýkoľvek deň (pri implantáte v deň jeho odstránenia, alebo pri injekcii vtedy, keď má byť podaná ďalšia injekcia). Vo všetkých týchto prípadoch má byť žena informovaná o použití sprievodnej bariérovej antikoncepčnej metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet.

Po potrate v prvom trimestri

Žena má začať užívať tablety okamžite. V tomto prípade nie je potrebné použiť ďalšie antikoncepčné prostriedky.

Po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Pre dojčiace ženy – pozri časť 4.6.

Žena má byť poučená o začatí užívania v deň 21-28 po pôrode alebo potrate v druhom trimestri, kvôli zvýšenému riziku tromboembolických ťažkostí počas obdobia *post partum*. Ak začne neskôr, treba ju poučiť o použití súčasnej bariérovej metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet. Ak však už došlo k pohlavnému styku, treba vylúčiť graviditu ešte predtým, ako začne užívať tablety, alebo má čakať na svoje prvé menštruačné krvácanie.

Vynechanie tabliet

Ak žena zabudla užiť tabletu počas menej ako 12 hodín, antikoncepcná ochrana sa neznižuje. Žena si má zobrať tabletu tak skoro, ako si spomenie a zvyšné tablety má užiť tak, ako obvykle.

Ak omeškanie presahuje 12 hodín, antikoncepcná ochrana sa môže znížiť. Postup po vynechaní tabliet sa môže riadiť dvoma nasledujúcimi pravidlami:

1. Užívanie tabliet nesmie byť nikdy prerušené na dlhšie ako 7 po sebe nasledujúcich dní.
2. Sedem dní neprerušeneho užívania tabliet sa vyžaduje na udržanie primeranej supresie spojenia hypotalamus-hypofýza-vaječníky.

V každodennej praxi sa môže odporúčať nasledujúci postup:

Týždeň 1:

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu tak skoro, ako si na to spomenie, aj keby to znamenalo, že musí vziať 2 tablety v tom istom čase. Potom pokračuje v užívaní v obvyklom čase. Súčasne má počas nasledujúcich 7 dní používať bariérovú metódu, napr. kondóm. Ak došlo k pohlavnému styku počas predchádzajúcich 7 dní, treba zvážiť možnosť gravidity. Čím viac zabudnutých tabliet sa vyskytne, a čím bližšie k obvyklému intervalu bez užívania tabliet, tým je riziko gravidity väčšie.

Týždeň 2:

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu tak skoro, ako si na to spomenie, aj keby to znamenalo, že musí vziať 2 tablety v tom istom čase. Potom pokračuje v užívaní v obvyklom čase. Za predpokladu, že tablety boli užívané správne počas 7 dní predchádzajúcich zabudnutej tablete, nie je potrebné použiť ďalšiu antikoncepciu. Ak to však nie je tento prípad, alebo ak sa vynechala viac ako 1 tableta, žena má byť upozornená, že má počas 7 dní použiť ďalšiu antikoncepcnú metódu.

Týždeň 3:

Z dôvodu nasledujúceho intervalu bez tabliet bezprostredne hrozí riziko zlyhania antikoncepcie. Zníženej ochrane antikoncepcie sa však môže zabrániť úpravou užívania tabliet. Preto riadiac sa podľa jednej z nasledujúcich dvoch možností nie je potrebné použiť ďalšie antikoncepcné metódy s podmienkou, že počas 7 dní predchádzajúcich zabudnutej tablete boli všetky tablety užité správne. Ak nejde o tento prípad, ženu treba poučiť, aby sa riadila prvou z týchto dvoch alternatív a počas nasledujúcich 7 dní použila súčasne inú antikoncepcnú metódu.

1. Žena má vziať poslednú vynechanú tabletu tak skoro, ako si na to spomenie, aj keby to znamenalo že musí vziať 2 tablety v tom istom čase. Potom pokračuje v užívaní v obvyklom čase. Má začať s novým blistrom bezprostredne po užití poslednej tablety v aktuálnom blistrovom balení, t.j. medzi blistrovými baleniami nenastane interval bez tabliet. Krvácanie z prerušenia užívania tabliet je nepravdepodobné až do skončenia druhého blistrového balenia, ale môže sa zaznamenať špinenie alebo prerušenie krvácania v dňoch užívania tabliet.

2. Žene sa môže tiež odporučiť, aby prestala užívať tablety z aktuálneho blistrového balenia. V tom prípade má dodržať interval bez tabliet až do 7 dní, vrátane dní, keď vynechala tablety, a potom pokračuje s ďalším blistrovým balením.

Ak žena vynechala tablety a nedostala krvácanie spojené s prerušením užívania tabliet počas prvého normálneho intervalu bez užívania tabliet, treba uvažovať nad možnosťou gravidity.

Rada v prípade vracania/hnačky

Ak sa vracanie vyskytne do 3-4 hodín po užití tablety, nemusí byť ukončená jej absorpcia. V tomto prípade sa treba riadiť radou týkajúcou sa vynechanej tablety, popísanou hore. Hnačka môže znížiť účinnosť zabránením úplnej absorpcie. Ak žena nechce zmeniť svoj obvyklý časový harmonogram užívania tablety, má si vziať požadovanú extra tabletu(y) z iného blistrového balenia.

Ako oddialiť alebo posunúť krvácanie:

Ak žena chce oddialiť menštruáciu, má pokračovať ďalším blistrovým balením Rigevidonu potom, ako vzala poslednú tabletu v aktuálnom balení, s vynechaním intervalu bez tabliet. Predĺženie môže pokračovať tak dlho, ako je potrebné, až po spotrebovanie druhého blistrového balenia. Počas predĺženia môže žena zaznamenať medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Pravidelné užívanie Rigevidonu sa obnoví po obvyklom 7-dňovom intervale bez tabliet.

Pre posunutie menštruácie na iný deň týždňa ako je žena zvyknutá podľa doterajšej schémy, možno jej odporučiť skrátiť nastávajúci interval bez tabliet o toľko dní koľko si želá.. Čím kratší je tento interval, tým väčšie je riziko, že nebude mať krvácanie z vysadenia a môže sa u nej vyskytnúť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie počas druhého blistrového balenia (tak ako pri oddialení krvácania). Je dôležité zdôrazniť, že interval bez tabliet sa nemá predlžovať.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná antikoncepcia sa nesmie užívať pri niektorom z nižšie uvedených stavov. Ak by sa vyskytol ktorýkoľvek z týchto stavov počas prvého použitia perorálnej hormonálnej antikoncepcie, jej použitie sa musí okamžite prerušiť:

- Venóznym tromboembolizmus alebo lekárska anamnéza venózneho tromboembolizmu (hlboká venózna trombóza, pľúcna embólia) s alebo bez rizikových faktorov (pozri časť 4.4)
- Arteriálny tromboembolizmus alebo lekárska anamnéza arteriálneho tromboembolizmu, najmä infarkt myokardu, cerebrovaskulárne ochorenia (pozri časť 4.4)
- Závažné alebo viacnásobné rizikové faktory pre venóznou alebo arteriálnu trombózu (viď. kapitolu 4.4)
- Predošlé prodromálne symptómy trombózy (napr. prechodná mozgová ischémia, angina pectoris)
- Gravidita alebo predpokladaná gravidita (pozri časť 4.6)
- Kardiovaskulárne ochorenia, t.j. choroby srdca, valvulopatia, poruchy rytmu
- Ťažká hypertenzia
- Diabetes, komplikovaný mikro- alebo makroangiopatiou
- Očné poruchy cievneho pôvodu
- Malígne tumory prsníkov
- Malígne tumory endometria alebo iné známe neoplastické ochorenie závislé od hladiny estrogénov, alebo podozrenie naň.
- Vážne alebo aktuálne pečenné poruchy, pri ktorých funkčné testy pečene nie sú v norme
- Aktuálne alebo predchádzajúce benígne alebo malígne tumory pečene
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie
- Migréna s fokálnymi neurologickými symptómami

- Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok

Vyhodnotenie a vyšetrenie pred začiatkom kombinovanej perorálnej antikoncepcie

Pred začiatkom alebo obnovením liečby s perorálnou hormonálnou antikoncepciou sa musí získať úplná osobná a familiárna anamnéza a vyšetrenia v súlade s kontraindikáciami (pozri časť 4.3) a upozorneniami (pozri "Upozornenia" v tejto časti). Tieto sa počas použitia perorálnej hormonálnej antikoncepcie majú opakovať minimálne raz za rok. Pravidelné lekárske vyhodnotenia sú tiež dôležité, keďže sa počas prvého použitia perorálnej hormonálnej antikoncepcie môžu objaviť kontraindikácie (napr. prechodná mozgová ischémia) alebo rizikové faktory (napr. dedičné žilné alebo cievne trombózy). Frekvencia a povaha týchto vyhodnotení má byť individuálne prispôbená každej žene. Vo všeobecnosti majú vyšetrenia zahŕňať zmeranie tlaku krvi, vyšetrenie prsníkov, brucha a brušných orgánov, vrátane cytologie cervixu a príslušné laboratórne testy.

Upozornenia

Ženy majú byť poučené, že perorálna hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciou HIV (AIDS) ani inými sexuálne prenosnými infekciami (STI). Ak existuje riziko STI/HIV, odporúča sa správne a dôsledné použitie kondómov, buď samotné alebo v spojení s inou antikoncepciou metódou.

Fajčenie cigariet zvyšuje riziko závažných srdcovocievnych nežiaducich účinkov použitia perorálnej hormonálnej antikoncepcie. Toto riziko sa zvyšuje s vekom a rozsahom fajčenia a je osobitne markantné pre ženy nad 35 rokov. Všetky ženy, ktoré používajú perorálnu hormonálnu antikoncepciu treba upozorniť, že nemajú fajčiť. U žien starších ako 35 rokov, ktoré fajčia, treba zvážiť iné metódy antikoncepcie.

Ak je u ženy zistená prítomnosť niektorého z doleuvedených rizikových faktorov, prínos kombinovanej perorálnej hormonálnej antikoncepcie treba zvážiť oproti možným rizikám v každom individuálnom prípade a prediskutovať to so ženou pred začatím kombinovanej perorálnej antikoncepcie. V prípade zhoršenia, obnovenia alebo prvého výskytu niektorého z týchto stavov alebo rizikových faktorov ženu treba upozorniť, aby sa obrátila na svojho lekára. Tento lekár musí potom rozhodnúť, či sa má použitie perorálnej hormonálnej antikoncepcie ukončiť.

1. Obchodné poruchy

Epidemiologické štúdie poukazujú na vzťah medzi použitím perorálnej hormonálnej antikoncepcie a zvýšeným rizikom arteriálnej a žilovej trombózy a tromboembolických porúch ako sú infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, hlboká žilová trombóza (DVT) a pľúcne embólie.

Liečba sa musí zastaviť ak sa vyskytnú symptómy naznačujúce závažné komplikácie: vážna abnormálna bolesť hlavy, poruchy zraku, zvýšený tlak krvi, klinické znaky hlboké žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie.

Venózy tromboembolizmus (VTE), prejavujúci sa ako hlboká venózna trombóza a/alebo pľúcna embólia sa môžu objaviť pri akejkoľvek perorálnej hormonálnej antikoncepcii. Približný výskyt VTE u žien používajúcich perorálnu hormonálnu antikoncepciu s nízkym obsahom estrogénu (menej ako 50 mikrogramov etinylestradiolu) je do 4/10,000 patientských rokov v porovnaní s 0.5-1/10,000 žena rokov u žien, ktoré túto antikoncepciu nepoužívajú. Výskyt VTE počas použitia perorálnej hormonálnej antikoncepcie je však oveľa nižší ako výskyt spojený s graviditou (t.j. 6/10,000 žena rokov).

Trombóza v iných cievach, t.j. pečenej, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a artériách bola u používateľiek perorálnej hormonálnej antikoncepcie hlásená veľmi vzácné.

Neexistuje všeobecná zhoda, či výskyt týchto prípadov sa vzťahuje k použitiu perorálnej hormonálnej antikoncepcie.

Riziko pre rozvoj tromboembolizmu (venózneho a/alebo arteriálneho) rastie s:

- Vekom.
- Fajčením (ženy nad 35 rokov majú byť upozornené aby nefajčili, ak chcú používať kombinovanú perorálnu hormonálnu antikoncepciu).
- Dedičnou predispozícou (napr. venózneho alebo arteriálneho tromboembolizmu u súrodencov alebo rodičov v relatívne mladom veku). V prípade podozrenia na dedičnú predispozíciu sa má žena obrátiť na špecialistu ešte predtým, ako sa rozhodne používať perorálnu antikoncepciu.
- Obezitou (body mass index nad 30 kg/m²).
- Dyslipoproteinémiou.
- Hypertenziou.
- Valvulárnou poruchou.
- Atriálnou fibriláciou.
- Predĺženou imobilizáciou, väčšími chirurgickými zákrokmi, chirurgickými zákrokmi na nohách alebo rozsiahlejším poranením. V takých prípadoch sa odporúča liečbu s perorálnou antikoncepciou prerušiť (v prípade zvoliteľného chirurgického zákroku najmenej 4 týždne pred operáciou) a nemá sa obnoviť do 2 týždňov po úplnej opäťovnej mobilizácii.

Ešte nedošlo k zhode týkajúcej sa možnej úlohy varikózných žíl a povrchovej tromboflebitídy pri venóznom tromboembolizme.

Zvýšené riziko tromboembolizmu počas obdobia šestonedelia sa má tiež vziať do úvahy (ďalšie informácie – pozri časť 4.6).

Iné diagnózy, ktoré boli spájané s poruchami obehu zahŕňajú diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosákovitá anémia.

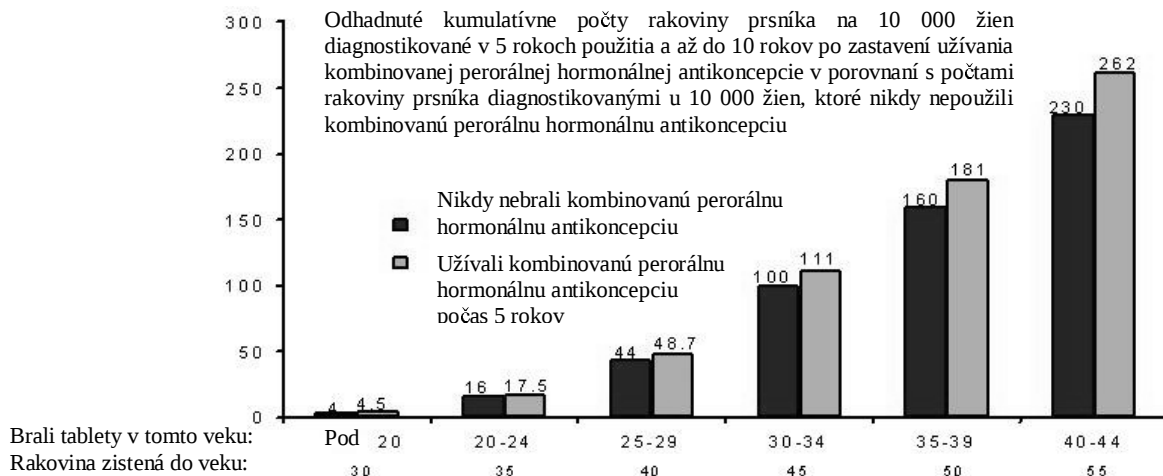
Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény (ktorá môže byť prodromálna z cerebrovaskulárneho dôvodu) počas použitia perorálnej hormonálnej antikoncepcie musí viesť ku zváženiu okamžitého prerušenia perorálnej hormonálnej antikoncepcie.

Biochemické faktory poukazujúce na dedičnú alebo nadobudnutú predispozíciu pre venóznou alebo arteriálnu trombózu, zahŕňajú aktivovanú proteínovú C (APC) rezistenciu, hyperhomocysteinémiu, deficienciu antitrombínu III, deficienciu proteínu C, deficienciu proteínu S, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupus anticoagulant).

2. Tumory:

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo u dlhodobých užívateľiek perorálnej hormonálnej antikoncepcie zaznamenané zvýšené riziko výskytu rakoviny krčka maternice, ale stále ešte nie je jasné do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať sexuálnemu správaniu a iným faktorom ako napr. ľudskému papilomavírusu (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že ženy, ktoré užívajú kombinovanú perorálnu hormonálnu antikoncepciu majú mierne zvýšené relatívne riziko (RR=1.24) diagnózy rakoviny prsníka. Toto zvýšené riziko postupne klesá počas obdobia 10 rokov po ukončení užívania perorálnej antikoncepcie. Keďže výskyt rakoviny prsníka u žien do 40 rokov je zriedkavý, zvýšenie počtu diagnostikovaných prípadov aktuálnych a bývalých užívateľiek perorálnej hormonálnej antikoncepcie je malý v porovnaní s rizikom rakoviny prsníka počas ich celého života.



Tieto štúdie nedokazujú kauzálny vzťah. Pozorované modely zvýšeného rizika môžu byť spôsobené včasnším diagnostikovaním rakoviny prsníka u užívateľiek perorálnej hormonálnej antikoncepcie, biologickými účinkami perorálnej hormonálnej antikoncepcie alebo kombináciou oboch. Diagnostikované prípady rakoviny prsníka u užívateľiek perorálnej hormonálnej antikoncepcie majú tendenciu byť klinicky menej pokročilé v porovnaní s diagnostikovanými prípadmi rakoviny prsníka u tých žien, ktoré túto antikoncepciu nepoužívali.

U užívateľiek kombinovanej perorálnej hormonálnej antikoncepcie boli uvádzané benígne a malígne tumory pečene. Tieto tumory viedli v osamotených prípadoch k život ohrozujúcej intraabdominálnej hemorágii. Ak sa u žien užívajúcich perorálnu hormonálnu antikoncepciu objavja silné bolesti v hornej časti brucha, hepatomegália alebo známky intraabdominálnej hemorágie, v diferenciálnej diagnóze treba vziať do úvahy tumor pečene.

3. Iné stavy

Ženy s hypertriglyceridémiou, alebo jej familiárnym výskytom, môžu mať pri používaní perorálnej hormonálnej antikoncepcie zvýšené riziko pankreatitídy.

V prípade akútneho alebo chronického zhoršenia funkcií pečene má byť použitie perorálnej hormonálnej antikoncepcie zastavené až kým sa pečenné funkčné testy nevrátia do normálu. Steroidné hormóny sa u pacientok so zhoršenou funkciou pečene môžu slabšie metabolizovať.

Hyperlipidemické ženy sa majú starostlivo sledovať ak sa rozhodnú užívať antikoncepčné tablety.

Aj keď u mnohých žien, ktoré užívajú perorálnu hormonálnu antikoncepciu bol hlásený slabý nárast tlaku krvi, klinicky významný vzostup krvného tlaku je zriedkavý. Ak sa pretrvávajúca klinická hypertenzia rozvinie počas liečby s perorálnou hormonálnou antikoncepciou, tá by sa mala prerušiť a hypertenzia liečiť. Perorálna hormonálna antikoncepcia sa môže obnoviť ak je to vhodné, keď sú už v antihypertenzívnej terapii dosiahnuté normotenzné hodnoty.

V súvislosti s graviditou a užívaním perorálnej hormonálnej antikoncepcie sa popisuje výskyt alebo zhoršenie nasledovných stavov, ale dôkaz o súvislosti s užívaním perorálnej hormonálnej antikoncepcie nie je presvedčivý: žltacka a/alebo pruritus v spojení s cholestázou; vznik žľových kameňov; porfýria; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; strata sluchu kvôli otoskleróze.

Perorálna hormonálna antikoncepcia môže mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu. Diabetičky majú byť preto počas použitia perorálnej hormonálnej antikoncepcie starostlivo sledované.

Rigevidon obsahuje laktózu a sacharózu. Pacientky s vzácnymi dedičnými problémami intolerancie galaktózy, Lapp - laktázovou deficienciou alebo malabsorpciou glukózo-galaktózy alebo s vzácnymi dedičnými problémami intolerancie fruktózy tento liek nemajú užívať.

S užívaním kombinovanej perorálnej hormonálnej antikoncepcie boli spájané Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

Chloazma sa príležitostne môže vyskytnúť, najmä u žien s anamnézou chloazma gravidarum. Ženy s tendenciou k chloazme sa počas užívania perorálnej hormonálnej antikoncepcie nemajú vystavovať pôsobeniu slnka alebo ultrafialového žiarenia.

Očné lézie

Boli hlásené prípady retinálnej trombózy spojenej s použitím perorálnej hormonálnej antikoncepcie. Perorálna hormonálna antikoncepcia sa má prerušiť vtedy, ak dôjde k nevysvetlenej čiastkovej alebo celkovej strate zraku; nábehu proptózy alebo diplopie; papiledému; alebo retinálnych vaskulárnych lézií.

Ženy s ťažkými depresívnymi stavmi počas použitia antikoncepčných tabliet majú tieto tablety prestať užívať a majú byť poučené o použití alternatívnej antikoncepčnej metódy, pričom sa súčasne zisťuje, či symptómy sú spôsobené prípravkom perorálnej hormonálnej antikoncepcie. Ženy, ktoré predtým trpeli depresiou, sa majú starostlivo sledovať a používanie prípravku perorálnej hormonálnej antikoncepcie sa má zastaviť, ak nastanú symptómy relapsu depresie.

Rastlinné prípravky obsahujúce Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa nemajú užívať počas užívania Rigevidonu, kvôli riziku znížených koncentrácií plazmy a zoslabeným klinickým účinkom Rigevidonu (pozri časť 4.5).

Znížená účinnosť

Účinnosť perorálnej hormonálnej antikoncepcie sa môže znížiť v prípade vynechania tablety alebo vracania (pozri časť 4.2) alebo súčasným použitím iného lieku (viď. kap. 4.5).

Znížená kontrola cyklu

U každej kombinovanej perorálnej hormonálnej antikoncepcie sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), najmä počas prvých mesiacov. Preto sa o posúdení akéhokoľvek nepravidelného krvácania má uvažovať až po adaptačnom období, ktoré trvá približne 3 cykly.

Ak nepravidelné krvácanie pretrváva alebo sa vyskytne po predchádzajúcich pravidelných cykloch, treba zvážiť nehormonálne príčiny, a indikujú sa vhodné diagnostické opatrenia na vylúčenie malignity alebo gravidity. Ak sú vylúčené nehormonálne príčiny, možno bude treba zvážiť perorálnu hormonálnu antikoncepciu s vyšším obsahom hormónov.

Príležitostne sa krvácanie z vysadenia počas intervalu bez tabliet nemusí vôbec vyskytnúť. Ak žena užívala tablety podľa inštrukcií popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je tehotná. Ale ak perorálna hormonálna antikoncepcia nebola užívaná podľa týchto inštrukcií pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia, alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, pred pokračovaním v užívaní perorálnej hormonálnej antikoncepcie treba vylúčiť graviditu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s liekmi spôsobujúcimi zvýšený klírens sexuálnych hormónov môžu viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a zlyhaniu antikoncepcie. Toto bolo demonštrované s hydantoínmi (napr. fenytoín, barbituráty, primidon, karbamazepín a rifampicín). Medzi iné účinné látky u ktorých sa predpokladá schopnosť znižovať účinnosť perorálnej hormonálnej antikoncepcie patria oxkarbazepín, topiramát a grizeofulvín. Mechanizmus účinku je pravdepodobne založený na pečevom enzýme indukujúcom vlastnosti týchto účinných látok. Maximálna indukcia enzýmu sa vo všeobecnosti nepozoruje až do 2-3 týždňov po začatí liečby, ale potom môže pretrvávajúť najmenej 4 týždne po ukončení liečby. Zlyhanie antikoncepcie bolo tiež ohlásené pri antibiotikách ako je ampicilín a tetracyklíny, hoci mechanizmus účinku nie je objasnený.

Pri krátkodobom užívaní uvedených enzým indukujúcich liečiv sa odporúča dopĺňajúce použitie bariérovej metódy od začiatku ich súbežného užívania, počas liečby a 4 týždne po ukončení liečby. Ženy pri krátkodobej liečbe uvedenými antibiotikami musia dočasne používať bariérovú metódu spolu s antikoncepčnými tabletkami, t.j. počas obdobia súbežného užívania iného liečiva a počas 7 dní po ukončení užívania tohto liečiva. Ak tieto mimoriadne opatrenia presiahnu koniec balenia, má sa začať s ďalším balením bez prerušenia. V tomto prípade sa krvácanie z vysadenia má očakávať až po ukončení druhého balenia. Ak pacientka nedostane krvácanie z vysadenia po ukončení užívania druhého balenia, musí sa vrátiť k svojmu lekárovi, aby vylúčil možnosť gravidity.

Pre dlhodobé užívatel'ky týchto liekov sa odporúča použitie inej antikoncepcie.

Hypericum perforatum (ľubovník bodkovaný)

Rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa nemá používať súčasne s týmto liekom, keďže by mohol viesť k strate antikoncepčného účinku. Boli ohlásené medzimenštruačné krvácania a neplánované tehotenstvá. Toto je spôsobené ľubovníkovou indukciou enzýmov metabolizujúcich liek. Tento indukujúci účinok môže pretrvávajúť počas minimálne 2 týždňov po ukončení liečby ľubovníkom.

Súčasné použitie ritonaviru môže tiež indukovať enzýmy pečene s podobným negatívnym účinkom na účinnosť antikoncepcie.

Rigevidon môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu cyklosporínu a diazepamu (a iných benzodiazepínov, ktoré sú hydroxylované), pravdepodobne inhibíciou pečevého vylučovania.

Rigevidon môže zvýšiť biologickú dostupnosť imipraminu, čo vedie k zvýšenému riziku toxicity.

Laboratórne testy

Použitie antikoncepčných steroidov môže mať vplyv na výsledky určitých laboratórnych testov vrátane biochemických parametrov pre funkciu pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek; plazmatických hladín (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií; parametrov pre metabolizmus uhl'ohydrátov a parametrov pre koaguláciu a fibrinolýzu. Zmeny obyčajne zostávajú v rámci normálneho rozpätia laboratórnych hodnôt.

Predpísané informácie o súbežnej medikácii sa majú prekonzultovať pre identifikáciu potenciálnych interakcií.

4.6 Gravidita a laktácia

Rigevidon sa neindikuje počas gravidity. Ak sa gravidita vyskytne počas užívania Rigevidonu, liečba sa musí ukončiť.

Klinicky, údaje o obmedzenom počte gravidných žien nepreukázali žiadne nežiaduce účinky samotného levonorgestrelu na plod.

Výsledky väčšiny súčasných epidemiologických štúdií nepoukazujú ani na zvýšené riziko vrodených chýb u detí, ktoré sa narodili ženám užívajúcim antikoncepčné tabletky pred graviditou, ani na žiadny teratogénny či fetotoxický účinok v prípade neúmyselného vystavenia plodu kombináciám estrogénov a gestagénov.

Laktácia môže byť ovplyvnená perorálnou hormonálnou antikoncepciou (COC), ktorá môže redukovať množstvo a meniť zloženie ľudského mlieka. Z tohto dôvodu použitie perorálnej hormonálnej antikoncepcie sa vo všeobecnosti nemôže odporúčať, až kým dojčiaca matka neodstaví svoje dieťa. Malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov sa môže vylučovať do mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rigevidon nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Relatívne zriedkavé, ale závažné udalosti, ktoré si vyžadujú prerušenie liečby:

- arteriálne tromboembolické poruchy (najmä infarkt myokardu, cerebrovaskulárne poruchy)
- venózne tromboembolické poruchy (flebitída, pľúcna embólia)
- arteriálna hypertenzia, koronárne ochorenia
- hyperlipidémia (hypertriglyceridémia a/alebo hypercholesterolémia), diabetes
- vážna mastodýnia, benígna mastopatia
- adenóm hypofýzy s prolaktinómom (vzácné sprevádzané galaktoreou)
- ťažká, abnormálna bolesť hlavy, migréna, závraty, poruchy zraku
- zhoršenie epilepsie
- adenóm pečene, cholestatická žltáčka
- chloazma.

Častejšie, ale slabšie stavy, ktoré si obyčajne nevyžadujú prerušiť liečbu, ale pri ktorých sa môže uvažovať o zmene na inú kombinovanú perorálnu hormonálnu antikoncepciu:

- nauzea, mierna bolesť hlavy, zvýšenie hmotnosti, podráždenosť, ťažoba v nohách
- citlivosť prsníkov, špinenie, oligomenorea, amenorea, zmeny libida
- podráždenie očí pri nosení kontaktných šošoviek.

Zriedka:

- akné, mazotok, hypertrichosis
- depresie;
- vracanie;
- alergické reakcie.

Iné: cholelitiáza.

Účinok pri prerušení liečby:

- postterapeutická amenorea.

Pri ukončení liečby sa môže pozorovať amenorea s anovuláciou (častejšie u žien s anamnézou nepravidelných cyklov). Toto sa obyčajne spontánne stratí. Ak to však má dlhšie trvanie, má sa pred ďalším predpísaním lieku vyšetriť na poruchy hypofýzy.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené závažné škodlivé účinky po predávkovaní. Symptómy, ktoré sa môžu vyskytnúť v spojení s predávkovaním, sú: nauzea, vracanie, a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Antidotum neexistuje a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gestagény a estrogény, fixná kombinácia
ATC kód: G 03 AA 07

Antikoncepcný účinok Rigevidonu je založený na spolupôsobení rôznych faktorov, z ktorých najdôležitejšie sú inhibícia ovulácie a zmeny v hliene cervixu.

Pearlov index (počet gravidít/100 žien rokov) pre kombinovanú nízкодávkovú monofázovú perorálnu hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu 0.15 mg levonorgestrelu a 0.03 mg etinylestradiolu je 0.1 (zlyhanie metódy).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpcia:

Levonorgestrel sa po perorálnom podaní Rigevidonu rýchlo a úplne absorbuje. Biologická dostupnosť je približne 100% a levonorgestrel nepodlieha “first-pass” metabolizmu.

Distribúcia:

Levonorgestrel sa značne viaže na albumín a SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) v plazme.

Metabolizmus:

Metabolizmus sa deje hlavne redukciou skupiny $\Delta 4$ -3-oxo a hydroxyláciou v polohách 2α , 1β a 16β , potom nasleduje konjugácia. Väčšina metabolitov obiehajúcich v krvi sú sulfáty 3α , 5β -tetrahydro-levonorgestrelu, zatiaľ čo exkrécia prebieha hlavne vo forme glukuronidov. Časť z pôvodného levonorgestrelu tiež cirkuluje ako 17β -sulfát. Metabolický klírens je predmetom zjavnej interindividuálnej variácie, ktorá môže z časti vysvetliť širokú variáciu koncentrácií levonorgestrelu pozorovanú u pacientov.

Eliminácia:

Levonorgestrel sa eliminuje so stredným $T_{1/2}$ ofg približne 36 hodín v rovnovážnom stave. Levonorgestrel a jeho metabolity sa primárne vylučujú močom (40%-68%) a asi 16%-48% sa vylučuje stolicou.

Etinylestradiol

Absorpcia:

Etinylestradiol sa rýchlo a úplne absorbuje, a najvyššie hodnoty v plazme sa dosahujú po 1.5 hodine. Po presystémovej konjugácii a “first-pass” metabolizme, absolútna biologická dostupnosť je 60%. U plochy pod krivkou a C_{max} sa v závislosti od času môže očakávať slabý nárast.

Distribúcia:

Etinylestradiol je z 98.8% viazaný na proteíny plazmy, takmer úplne na albumín.

Metabolizmus:

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii ako v sliznici tenkého čreva, tak aj v pečeni. Hydrolýza priamych konjugátov etinylestradiolu črevnou flórou poskytuje

etinylestradiol, ktorý sa môže re-absorbovať a takto vytvárať enterohepatálny obeh. Primárna cesta metabolizmu etinylestradiolu je hydroxylácia sprostredkovaná cytochrómom P-450, kde primárne metabolity sú 2-OH-etinylestradiol a 2-metoxy-etinylestradiol. 2-OH-etinylestradiol sa ďalej metabolizuje na chemicky reaktívne metabolity.

Eliminácia:

Etinylestradiol sa stráca z plazmy s $T_{1/2}$ približne 29 hodín (26-33 hodín), plazmatický klírens sa mení od 10-30 l/hod. Vylučovanie konjugátov etinylestradiolu a jeho metabolitov sa deje močom a stolicou. (v pomere 1:1).

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita etinylestradiolu a levonorgestrelu je nízka. Kvôli zjavným druhovým rozdielom predklinické výsledky majú obmedzenú prediktívnu hodnotu pre použitie estrogénov u ľudí.

U experimentálnych zvierat estrogény prejavili embryotálny účinok už pri relatívne nízkych dávkach; boli zistené malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia samčích plodov. Levonorgestrel preukázal virilizujúci účinok na samičie plody. Reprodukčné toxikologické štúdie u potkanov, myší a králikov neodhalili popri účinku na sexuálnu diferenciáciu nijaké náznaky teratogenity.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem tých, ktoré boli rozobrané v ostatných častiach SPC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

- koloidný oxid kremičitý bezvodý
- magnéziumstearát
- mastenec
- kukuričný škrob
- monohydrát laktózy

Obal:

- sacharóza
- mastenec
- uhličitan vápenatý
- oxid titaničitý (E171)
- kopovidón K90
- Makrogol 6000
- koloidný oxid kremičitý bezvodý
- povidón K30
- sodná soľ karmelózy

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Hliníkový PVC/PVDC blister

Rozmery balenia: 1×21 a 3×21 obalené tablety

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6. Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medimpex France SA

1-3 rue Caumartin

75009 Paríž

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

-