

PRILOGA I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINOV UPORABE
ZDRAVILA, VLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Vlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Avstrija	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Belgija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Danska			Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Nemčija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Grčija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Irska		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Italija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Luksemburg		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Nizozemska		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Norveška		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Portugalska		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Španija		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Švedska		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno
Združeno kraljestvo		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0.03 mg etinilestradiol 0.150 mg levonorgestrel	Obložene tablete	Peroralno

PRILOGA II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI EVROPSKE AGENCIJE ZA ZDRAVILA

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA RIGEVIDON (glej Dodatek I)

Neustrezna izpostavljenost zdravilnim učinkovinam v kombiniranem peroralnem kontraceptivu lahko vodi do neuspeha terapije, t.j. zanositve, kar pa močno vpliva na življenje ljudi. Neustrezna izpostavljenost lahko vodi tudi do motenj pri nadzoru menstruacijskega ciklusa in pogostejših vmesnih krvavitev, kar vpliva na izgubo želje po jemanju in posledično prenehanje jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

Vendar pa sodeč po strokovni literaturi tudi znatno nižji odmerki od tistih, ki jih vsebujejo že odobreni kombinirani peroralni kontraceptivi, učinkujejo na delovanje jajčnikov in endometrija, kar pa ne zagovarja stališča, da imajo kombinirani peroralni kontraceptivi na splošno ozko terapevtsko okno v smislu učinkovitosti in varnosti. Poleg tega je dokazano, da so tudi pripravki, ki so že na trgu in vsebujejo manjše odmerke kakor Rigevidon, zelo učinkoviti kontraceptivi. Isto velja za kontracepcijska sredstva, ki vsebujejo samo progestogen in vsebujejo znatno nižje odmerke kakor kombinirani peroralni kontraceptivi.

Z vidika farmakokinetike so kombinirani peroralni kontraceptivi na splošno zelo raznoliki. Individualna in populacijska variabilnost farmakokinetičnih lastnosti kombiniranih peroralnih kontraceptivov je precejšnja. Zato z vidika farmakokinetike ni nobenega dokaza, da je treba kombinirani peroralni kontraceptiv, kot je Rigevidon, uvrstiti med pripravke z nizkim terapevtskim indeksom. Iz tega razloga je obstoječ predpogoj glede bioekvivalence (dokazana bioekvivalenca znotraj 80 – 125 %) ustrezen tudi za Rigevidon, saj se bo na ta način zanesljivo potrdilo, da v smislu hitrosti in stopnje absorpcije deluje Rigevidon enako kot bistveno podoben pripravek.

Izsledki, na katerih temeljijo ugotovitve:

- ☐ Ustrezna učinkovitost kontracepcije je dokazana pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, ki vsebujejo celo manjše odmerke kakor Rigevidon, ter pri izključno progestogenskih pripravkih z manjšimi odmerki.
- ☐ V nekaterih državah članicah je Rigevidon že na voljo, pri čemer pa ni nobenega znaka, da bi bil ta neučinkovit ali nezanesljiv.
- ☐ Kljub visoki populacijski in individualni variabilnosti koncentracij steroidov v plazmi je dokazano, da kombinirani peroralni kontraceptivi z 0,030 mg etinilestradiola in 0,150 mg levonorgestrela zagotavljajo zelo učinkovito kontracepcijo.
- ☐ Med količino steroidov v plazmi in učinkovitostjo kontracepcije ni opaznejše povezave.
- ☐ Farmakokinetične lastnosti progestagenov in etinilestradiola niso zadostna podlaga za ugotavljanje parametrov zanesljivosti, kot so menstruacijska krvavitev, običajni neželeni učinki ali redke posledice, kot je nevarnost tromboembolije.
- ☐ Glede zanesljivosti ni razloga, da bi kombinirane peroralne kontraceptive z 0,030 mg etinilestradiola in 0,150 mg levonorgestrela uvrstili v skupino zdravil z nizkim terapevtskim indeksom.

Iz tega sledi, da z bioekvivalenčnimi raziskavami, kjer bi veljala strožja izbirna merila, ne bi mogli pridobiti podatkov o zanesljivosti in učinkovitosti Rigevidona. Zato je obstoječ predpogoj glede bioekvivalence (dokazana bioekvivalenca znotraj 80 – 125 %) ustrezen tudi za Rigevidon.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) zato meni, da za Rigevidon ne obstajajo nobeni pridržki za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom.

PRILOGA III
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
za
obložene tablete Rigevidon

Opomba: Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil priložen k odločbi Komisije v zvezi s tem postopkom, ki je bil sprožen v skladu s členom 29, za zdravila, ki vsebujejo levonogestrel in etinilestradiol. Besedilo je bilo takrat veljavno.

Pristojne oblasti držav članic bodo podatke o izdelku posodobile v skladu z zahtevami, ko bo podana odločba Komisije. Zaradi tega ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila ne predstavlja nujno sedanjega besedila.

1. IME ZDRAVILA

Rigevidon obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mikrogramov levonogestrela in 30 mikrogramov etinilestradiola.
Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Obložena tableta
Bele, bikonveksne, okrogle tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcija

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kako jemati Rigevidon?

Tablete je treba jemati po zaporedju, predpisanem na pretisnem omotu, vsak dan ob približno istem času.

Ženska jemlje eno tableto dnevno, 21 dni zaporedoma. Naslednji pretisni omot začne jemati po sedemdnevem premoru, med katerim navadno pride do odtegnitvene krvavitve. Krvavitev navadno nastopi drugi ali tretji dan po tem, ko ženska vzame zadnjo tableto in morda ne preneha, ko prične jemati naslednji pretisni omot zdravil.

Kako začeti jemanje Rigevidona?

Če ženska prejšnji mesec ni jemala nobenih hormonskih kontracepcijskih sredstev.

Tablete naj začne jemati prvi dan normalnega menstrualnega cikla (tj. prvi dan menstruacije). Lahko jih začne jemati od drugega do petega dne, vendar pa je priporočljivo, da se v prvih sedmih dneh sočasno uporablja dodatna pregradna zaščita.

Prehod z drugega kombiniranega hormonalnega kontracepcijskega sredstva (kombinirane peroralne tablete, vaginalni obročki ali transdermalni obliži)

Ženska mora začeti jemati Rigevidon na dan, ko je iz prejšnjega pretisnega omota vzela zadnjo aktivno kontracepcijsko tableto (ali odstranila vaginalni obroček ali transdermalni obliž), vendar ne pozneje kot na dan po običajnem premoru za jemanje tablet prejšnjih kontracepcijskih tablet (ali placeba, obliža ali obročka).

Prehod z metode, pri kateri ženska jemlje samo progesteron (tablete samo s progesteronom, ali mini tablete, injekcije, vsadek)

Ženska lahko kadarkoli preide na tablete, ki vsebujejo samo progesteron (z vsadka na dan, ko je vsadek odstranjen ali z injekcije, ko naj bi dobila naslednjo injekcijo). V vseh teh primerih je treba ženski svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet sočasno uporablja pregradno kontracepcijsko metodo.

Po splavu v prvem trimesečju

Ženska lahko začne jemati tablete takoj. V tem primeru ni potrebna nobena dodatna kontracepcija.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju

Za doječe matere – glejte poglavje 4.6

Priporočamo, da ženska začne jemati tablete med 21. in 28. dnevom po porodu ali splavu v drugem trimesečju, ker obstaja nevarnost tromboemboličnih motenj v poporodnem obdobju. Če začne jemati

tablete pozneje, ji svetujemo, naj prvih sedem dni jemanja sočasno uporablja pregradno kontracepcijo. Če je že imela spolne odnose, je treba pred začetkom jemanja tablet izključiti nosečnost ali počakati do naslednje menstruacije.

Izpuščene tablete

Če ženska pozabi vzeti tableto v času manj kot 12 ur, se kontracepcijska zaščita ne zmanjša. Tableto mora vzeti takoj, ko se spomni in preostale tablete jemati kot po navadi.

Če je zamuda daljša od 12 ur, se kontracepcijska zaščita zmanjša. Pri ravnanju z izpuščenimi tabletami upoštevamo dve pravili:

1. Prekinitev jemanja tablet ne sme biti daljša od 7 dni.
2. Za vzdrževanje primerne supresije hipotalamusno-hipofizno-ovarijske osi je potrebno sedem dni neprekinjenega jemanja tablet.

Zato predlagamo naslednje ukrepe za dnevno uporabo:

Prvi teden

Ženska naj vzame zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se spomni, čeprav to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Potem jemlje tablete ob običajnem času. V naslednjih sedmih dneh naj sočasno uporablja pregradno zaščito npr. kondom. Če je imela v tednu, preden je izpustila tableto, spolne odnose, obstaja večja možnost zanositve. Večje, kot je število izpuščenih tablet in bližje kot je to intervalu v katerem tablet ne jemlje, večja je možnost zanositve.

Drugi teden

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se spomni, čeprav to pomeni, da mora hkrati vzeti dve tableti. Tablete nato jemlje ob običajnem času. Če je sedem dni pred tem tablete jemala pravočasno, ni treba uporabljati drugih kontracepcijskih metod. Če pa to ne drži, ali če je pozabila vzeti več tablet, ji je treba svetovati, naj naslednjih sedem dni uporablja druge kontracepcijske metode.

Tretji teden

Zaradi bližanja obdobju nejemanja tablet je nevarnost nedelovanja kontracepcije veliko večja. Zmanjšano kontracepcijsko zaščito lahko preprečimo s prilagoditvijo jemanja tablet. Tako v primeru, da se ženska drži ene od naslednjih dveh možnosti, ni potrebna dodatna kontracepcijska zaščita, če je zadnjih 7 dni pred pozabljeno tableto tablete jemala pravočasno. Sicer ji je treba svetovati, naj se drži prve od obeh možnosti in naslednjih sedem dni sočasno uporablja druge kontracepcijske metode.

1. Ženska mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, čeprav to pomeni, da vzame dve tableti naenkrat. Potem naj tablete jemlje vsak dan ob istem času. Ko vzame zadnjo tableto iz enega omota, naj nadaljuje s tabletami iz drugega, tako da med njima ni premora. Do konca jemanja tablet iz drugega omota verjetno ne bo prišlo do krvavitve, lahko pa pride do mazanja ali vmesnih krvavitev v dneh, ko jemlje tablete.

2. Ženski lahko svetujemo, da preneha jemati tablete iz dosedanjega omota. V tem primeru naj premor pri jemanju tablet traja sedem dni, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete, potem pa naj nadaljuje z naslednjim omotom.

Če je ženska pozabila jemati tablete in v prvem premoru ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost zanositve.

Nasvet v primeru bruhanja/driske

Če v 3 do 4 urah po jemanju tablete pride do bruhanja, se tableta morda ni povsem absorbirala. V tem primeru je treba upoštevati zgoraj navedene nasvete glede pozabljenih tablet. Driska lahko zmanjša učinkovitost tablete, ker preprečuje popolno absorpcijo. Če ženska ne želi spremeniti običajnega časovnega jemanja tablet, naj dodatno tableto vzame iz drugega omota.

Kako preprečiti ali prestaviti menstruacijo?

Ženska, ki želi poznejšo menstruacijo, mora nadaljevati z naslednjim pretisnim omotom tablet Rigevidon potem, ko vzame zadnjo tableto iz obstoječe škatle, ne da bi vmes prenehala jemati tablete. Podaljševanje lahko traja poljubno dolgo, do konca drugega omota. Med podaljševanjem lahko pride do vmesne krvavitve ali mazanja. Rigevidon znova začne jemati po sedemdnevem premoru.

Če ženska želi prestaviti menstruacijo na kakšen drug dan v tednu od tega, kot je navajena ob dosedanjem jemanju tablet, ji svetujemo, da obdobje brez tablet skrajša za želeno število dni. Čim krajši je premor, tem večja je možnost, da ne bo prišlo do odtegnitvene krvavitve in da bo ob jemanju drugega omota prišlo do vmesne krvavitve ali mazanja (kar se dogaja tudi ob prestavljanju menstruacije). Pomembno je poudariti, da obdobja brez tablet ne sme podaljševati.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba kombiniranih kontracepcijskih tablet ni dovoljena pri spodaj navedenih boleznih. Če se taka bolezen prvič pojavi med jemanjem peroralne kontracepcije, je treba peroralna kontracepcijska sredstva nemudoma prenehati jemati .

- venski tromboembolizem ali anamneza venske tromboembolije (globoka venska tromboza, pljučna embolija) z dejavniki tveganja ali brez njih (glejte 4.4.)
- arterijski tromboembolizem ali anamneza arterijskega tromboembolizma, predvsem miokardni infarkt, cerebrovaskularne motnje (glejte 4.4.)
- pomembni ali multipli dejavniki tveganja za vensko ali arterijsko trombozo (glejte 4.4.)
- prodromalni simptomi tromboze v preteklosti (prehodni ishemični napadi, angina pectoris)
- nosečnost ali sum na nosečnost (glejte 4.6.)
- kardiovaskularne motnje, npr. srčne bolezni, valvulopatija, aritmije
- huda hipertenzija
- sladkorna bolezen, z zapleti mikro ali makro angiopatije
- očesne bolezni žilnega izvora
- maligni tumorji dojk
- maligni endometrijski tumorji, druge znane od estrogena odvisne neoplazme ali sum nanje
- resne ali nedavne motnje delovanja jeter, kjer se jetrni testi niso vrnili v meje normale
- benigni ali maligni jetrni tumorji, prisotni sedaj ali v anamnezi
- nediagnosticirana vaginalna krvavitve
- migrene s fokalnimi nevrološki simptomi
- preobčutljivost za aktivni učinkovini ali katerikoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preiskave in pregledi pred začetkom jemanja kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev

Pred začetkom uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev je treba pregledati celotno osebno in družinsko anamnezo ter opraviti zdravstveni pregled v skladu s kontraindikacijami (glejte 4.3) in opozorili (glejte »Opozorila« v tem poglavju). Med uporabo peroralnega kontracepcijskega sredstva je to treba ponoviti vsaj enkrat letno. Pomembni so tudi občasni zdravstveni pregledi, ker se kontraindikacije (npr. prehodna cerebralna ishemija) ali dejavniki tveganja (npr. dedne motnje venske ali arterijske tromboze) lahko prvič pojavijo med uporabo peroralnih kontracepcijskih tablet. Pogostnost in naravo teh preiskav je treba prilagoditi vsaki ženski posebej, vendar morajo na splošno vsebovati posebno skrb za krvni pritisk, prsi, trebuh in notranje organe, vključno s cervikalno citologijo in ustreznimi laboratorijskimi preiskavami.

Opozorila

Ženske je treba opozoriti, da jih peroralna kontracepcijska sredstva ne ščitijo pred okužbo z virusom HIV (aidsom) in drugimi spolno prenosljivimi okužbami (SPO). Če obstaja nevarnost SPO/aidsa, se priporoča pravilna in dosledna uporaba kondoma, samega ali v kombinaciji z drugimi kontracepcijskimi sredstvi.

Kajenje cigaret povečuje nevarnost resnih kardiovaskularnih neželenih učinkov uporabe peroralnih kontracepcijskih sredstev. Ta nevarnost se povečuje s starostjo in količino pokajenih cigaret ter je posebno značilna za ženske, starejše od 35 let. Vsem ženskam, ki uporabljajo peroralna kontracepcijska sredstva, je treba kajenje strogo odsvetovati. Pri ženskah, ki kadijo in so starejše od 35 let, je treba pretehtati možnost uporabe drugih kontracepcijskih metod.

Če pri katerikoli ženski obstaja katerikoli od spodaj navedenih dejavnikov tveganja, je treba v vsakem posameznem primeru pred začetkom uporabe peroralne kontracepcije pretehtati korist in morebitno tveganje. Ženski je treba svetovati, naj v primeru poslabšanja ali prvega pojava katerekoli bolezni ali dejavnika tveganja, obišče svojega zdravnika. Zdravnik naj odloči, ali je treba prekiniti peroralno kontracepcijo.

1. *Motnje krvnega obtoka*

Epidemiološke študije kažejo na povezavo med uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev in povečanim tveganjem arterijske in venske tromboze ter trombemboličnimi motnjami, kot so miokardni infarkt, možganska kap, globoka venska tromboza (GVT) in pljučna embolija.

Jemanje tablet je treba prekiniti, če se pojavljajo simptomi, ki kažejo na neposredne zaplete: resni nenormalni glavoboli, motnje vida, povečan krvni pritisk, klinični znaki globoke venske tromboze ali pljučne embolije.

Do venske tromboembolije (VTE), ki se kaže kot obsežna globoka venska tromboza in/ali pljučne embolije, lahko pride pri uporabi katerih koli kontracepcijskih tablet. Približna verjetnost pojava VTE ob jemanju peroralnih kontracepcijskih sredstev z nizko vsebnostjo estrogena (manj kot 50 mikrogramov etinilestradiola) je do 4/10.000 ženskih let v primerjavi z 0,5-1/10.000 ženskih let pri ženskah, ki peroralne kontracepcije ne uporabljajo. Vendar je pojavnost VTE med jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev mnogo manjša kot v nosečnosti (t.j. 6/10.000 ženskih let).

Pri uporabnicah peroralne kontracepcije so o pojavu tromboze v drugih krvnih žilah, tj. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali retinalnih venah in arterijah, poročali zelo redko. Mnenja o tem, ali je pojavnost teh primerov povezana z uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev, so deljena.

Tveganje pojava tromboembolije (venske in/ali arterijske) se povečuje s:

- -starostjo
- -kajenjem (ženske starejše od 35 let je treba opozoriti, da prenehajo kaditi, če hočejo uporabljati kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva)
- -dedno nagnjenostjo (venski ali arterijski tromboembolizem pri bratih, sestrkah ali starših v razmeroma mladih letih). Če sumimo, da gre za dedno nagnjenost, je treba žensko, če želi uporabljati peroralno kontracepcijo, napotiti k specialistu.
- -debelostjo (BMI nad 30 kg/m²)
- -dislipoproteinemijo
- -visokim krvnim pritiskom
- -prisotnostjo motenj srčnih zaklopk
- -atrijsko fibrilacijo
- -podaljšano imobilizacijo, večjim kirurškim posegom, operacijo nog ali večjimi poškodbami. V takih primerih je priporočeno prenehati uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev (pri elektivnem kirurškem posegu vsaj 4 tedne pred posegom). Uporabo lahko nadaljujemo 2 tedna po popolni ponovni mobilizaciji.

O morebitni vlogi varikoznih ven ali povrhnjega tromboflebitisa pri pojavu venske tromboembolije so mnenja deljena.

Treba je upoštevati tudi povečano tveganje za nastanek tromboembolije v poporodnem obdobju (za dodatne informacije glejte 4.6.)

Med drugimi boleznimi, povezanimi z motnjami krvnega obtoka, so sladkorna bolezen, sistemski lupus eritematosus, hemolitični uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (ulcerozni kolitis ali Chronova bolezen) in anemija srpastih celic.

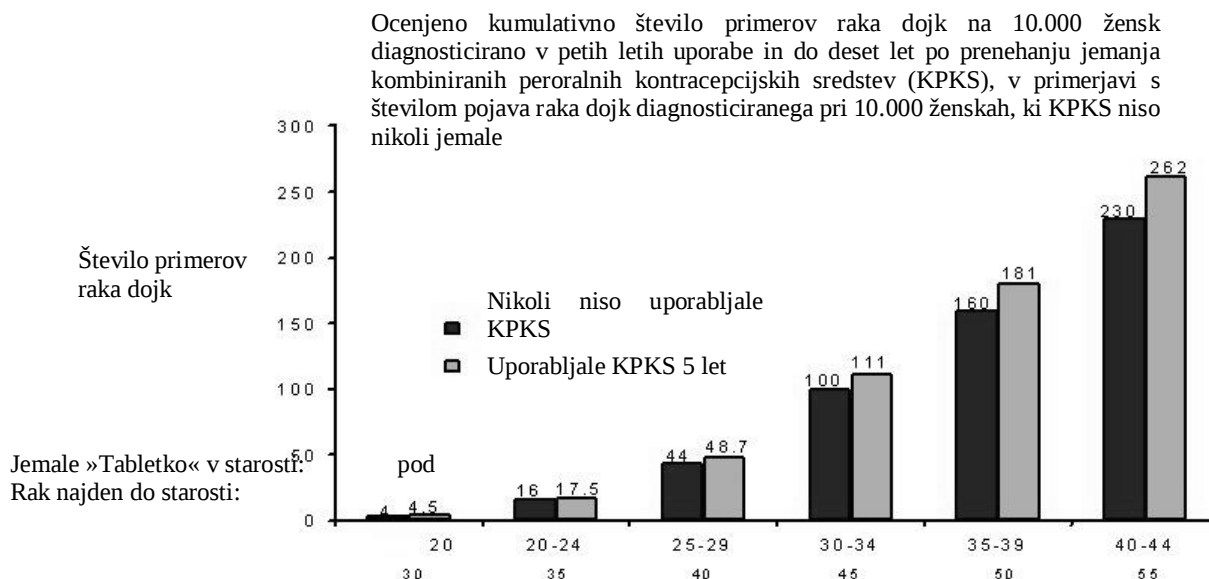
Ob povečanju pogostosti ali jakosti migrenskih napadov (ki so lahko svarilni znaki cerebrovaskularnih motenj) med uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev, je treba pretehtati možnost takojšnjega prenehanja njihove uporabe.

Med biokemičnimi dejavniki, ki kažejo na dedno ali pridobljeno nagnjenje za vensko ali arterijsko trombozo, so odpornost na aktivirani protein C (APC), hiperhomocisteinemija, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, protitelesa proti fosfolipidi (protitelesa proti kardiopolinu, lupusni antikoagulant).

2. Tumori:

V nekaterih epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju nastanka raka materničnega vratu pri dolgoletnih uporabnicah peroralnih kontracepcijskih sredstev, vendar ni povsem jasno koliko na to vpliva spolno obnašanje uporabnic in drugi dejavniki, kot npr. humani papilomavirus (HPV).

Metaanaliza iz 54 študij je pokazala, da je pri ženskah, ki uporabljajo kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva, tveganje za diagnozo raka dojk nekoliko večje ($RR = 1,24$). V 10 letih po prenehanju uporabe peroralne kontracepcije se je to tveganje nekoliko zmanjšalo. Ker je pojav raka dojk pri ženskah, mlajših od 40 let redek, je povečanje v številu diagnosticiranih primerov med trenutnimi in nekdanjimi uporabnicami peroralnih kontracepcijskih sredstev majhno v primerjavi s tveganjem za pojav raka v njihovem celotnem življenju.



Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opazovani vzorec povečanega tveganja je lahko povezan z zgodnejšo diagnostiko raka dojk pri uporabnicah peroralnih kontracepcijskih sredstev, njihovimi biološkimi učinki ali kombinacijo obojega. Diagnosticirani primeri raka dojk pri uporabnicah peroralnih kontracepcijskih sredstev so na splošno manj napredovali kot diagnosticirani primeri pri neuporabnicah.

Pri uporabnicah peroralnih kontracepcijskih sredstev so poročali o primerih benignih in malignih tumorjev jeter. Ti tumorji so v posameznih primerih vodili do smrtno nevarnih intraabdominalnih

krvavitvev. Tumor jeter je treba upoštevati kot diferencialno diagnozo, kadar se pojavijo močne bolečine v zgornjem delu trebuha, kadar je prisotna heptomegalija ali če obstajajo znaki intraabdominalne krvavitve pri ženskah, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva.

3. Druge bolezni

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali njeno družinsko anamnezo je ob uporabi peroralnih kontracepcijskih sredstev večje tveganje za pankreatitis.

V primeru akutne ali kronične okvare delovanja jeter je treba prenehati z jemanjem pripravka, dokler se delovanje jeter ne normalizira. Steroidni hormoni se pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo slabo presnavljajo.

Če se ženske s hiperlipidemijo odločijo, da bodo jemale kontracepcijske tablete, jih je treba pozorno opazovati.

Čeprav so poročali o pojavu nekoliko zvišanega krvnega tlaka pri ženskah, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva, so klinično značilna zvišanja redka. Če se med uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev razvije vztrajna klinična hipertenzija, je treba uporabo prekiniti in hipertenzijo zdraviti. S peroralno kontracepcijo lahko nadaljujemo, ko se zaradi zdravljenja vrednosti krvnega tlaka vrnejo na normalo.

Poročali so o pojavu ali poslabšanju naslednjih bolezni med nosečnostjo ali uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev, vendar dokazov o povezavi z uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev ni: zlatenica in/ali pruritus v povezavi s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, sistemski lupus eritematosus, hemolitični uremični sindrom, Sydenhamova korea, herpes gestitionis in izguba sluha zaradi otoskleroze.

Peroralna kontracepcijska sredstva lahko vplivajo na periferno inzulinsko rezistenco in toleranco za glukozo. Zato morajo biti diabetiki, kadar jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva, pod nadzorom.

Rigevidon vsebuje laktozo in saharozo. Tega zdravila ne smejo jemati bolniki z redkimi dednimi težavami zaradi netolerance za galaktozo, Lappovega pomanjkanja laktaze ali okvarjene absorpcije glukoze/galaktoze ter z redkimi dednimi težavami zaradi netolerance za fruktozo.

Uporaba kombiniranih peroralnih sredstev je povezana s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom.

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečnostne kloazme. Ženske, ki so nagnjene h kloazmi, se med jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev ne smejo izpostavljati sončni svetlobi ali ultravijoličnemu sevanju.

Očesne razjede

Obstajajo poročila o trombozi mrežnice zaradi uporabe peroralnih kontracepcijskih sredstev. Kadar pride do delne ali popolne izgube vida, proptosisa ali diplopije, papiledema ali razjed ožilja v mrežnici, je treba jemanje peroralnih kontracepcijskih sredstev prekiniti.

Ženske, ki med jemanjem peroralnih kontracepcijskih sredstev postanejo hudo depresivne, morajo prenehati jemati tablete. Svetovati jim je treba uporabo druge kontracepcijske metode, medtem pa je treba ugotoviti, ali so simptomi posledica peroralnih kontracepcijskih pripravkov. Ženske, ki so v preteklosti imele depresijo, je treba pozorno spremljati. Če se znaki depresije znova pojavijo, je treba z uporabo peroralnih kontracepcijskih pripravkov prenehati.

Med jemanjem Rigevidona ženske ne smejo uživati zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker obstaja tveganje zmanjšanja koncentracije v serumu in zmanjšanja kliničnih učinkov Rigevidona. (glejte 4.5)

Zmanjšan učinek

Če ženska pozabi vzeti tableto ali bruha (glejte poglavje 4.2) in pri sočasni uporabi drugih zdravil (glejte poglavje 4.5), se učinek peroralnih kontracepcijskih sredstev lahko zmanjša.

Zmanjšan nadzor menstrualnega cikla

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstvih, zlasti v prvih mesecih, lahko pride do nerednih krvavitev (mazanja ali vmesnih krvavitev). Zato se taka krvavitev upošteva kot neredna šele po treh ciklih prilagajanja.

Če se neredne krvavitve nadaljujejo, je treba ugotoviti nehormonske vzroke in z ustreznimi diagnostičnimi ukrepi izključiti maligne bolezni ali nosečnost. Če so izključeni nehormonski vzroki, je treba pretehtati možnost uporabe peroralnih kontracepcijskih tablet z večjo vsebnostjo hormonov.

Občasno med premorom pri jemanju tablet do odtegnitvenih krvavitev sploh ne pride. Če je ženska jemala tablete v skladu z navodili v poglavju 4.2., ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvim izostankom odtegnitvene krvavitve tablet ni jemala po navodilih, ali če krvavitev izostane dvakrat, je treba pred nadaljevanjem uporabe peroralnih kontracepcijskih sredstev nosečnost izključiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojni vplivi zdravil, ki povečajo očistek spolnih hormonov, lahko povzročijo vmesne krvavitve in zmanjšajo kontracepcijsko zaščito. To se je pokazalo pri hidantoinih (npr. fenitoin, barbiturati, primidon, karbazepin in rifampicin). Med drugimi učinkovinami, za katere obstaja sum, da zmanjšujejo učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev, so oksibazepin, topiramat in grizeofulvin. Mehanizem delovanja teh učinkovin verjetno temelji na njihovem induciranju jetrnih encimov. Največje indukcije encima se navadno ne opazi do 2-3 tednov po začetku jemanja tablet, vendar ostaja še najmanj 4 tedne po koncu zdravljenja. O neučinkovitosti kontracepcije so poročali tudi pri uporabi antibiotikov, kot sta ampicilin in tetraciklin, čeprav mehanizem delovanja ni znan.

Za kratkotrajno uporabo vsake od učinkovin, ki inducirajo encime, se priporoča dodatna uporaba pregradnih metod od začetka uživanja spremljajoče učinkovine, med zdravljenjem in še 4 tedne po končanem zdravljenju. Ženske, ki kratkotrajno uživajo te antibiotike, morajo poleg kontracepcijskih tablet začasno, tj. v času sočasnega jemanja učinkovin in še 7 dni po končanem zdravljenju, uporabljati tudi pregradne kontracepcijske metode. Če zaradi teh varnostnih ukrepov ne zadostuje količina tablet v eni škatli, je treba z naslednjo škatlo tablet nadaljevati brez premora. V tem primeru odtegnitvene krvavitve ne pričakujemo do konca druge škatle. Če bolnica nima krvavitve ob koncu druge škatle, mora znova obiskati zdravnika in izključiti možnost zanositve.

Dolgotrajnim uporabnicam teh zdravil je treba priporočiti uporabo drugih kontracepcijskih sredstev.

Hypericum perforatum (šentjanževka)

Zeliščnega pripravka šentjanževke (*Hypericum perforatum*) naj ne bi jemali skupaj s tem zdravilom, ker lahko povzroči izgubo kontracepcijskega učinka. Poročali so o vmesnih krvavitvah in neželenih nosečnostih. To je posledica indukcije presnovnih encimov, ki jo povzroča šentjanževka. Učinek indukcije lahko vztraja še dva tedna po prenehanju uživanja šentjanževke.

Sočasna uporaba ritonavirja prav tako inducira jetrne encime s podobnim negativnim učinkom na učinkovitost kontraceptivov.

Rigevidon lahko poveča koncentracijo ciklosporinov in diazepama (in drugih hidrosiliranih benzodiazepinov) v plazmi, verjetno prek zaviranja jetrnega izločanja.

Rigevidon lahko poveča biološko razpoložljivost imipramina, kar vodi v povečano tveganje toksičnosti.

Laboratorijske preiskave

Uporaba kontraceptivnih steroidov lahko vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih testov, vključno z biokemičnimi parametri za jetra, ščitnico, delovanje nadledvične žleze in ledvic, na koncentracijo

(transportnih) beljakovin v plazmi, npr. globulinov, ki vežejo kortikosteroide in lipidne/lipoproteinske frakcije; na parametre presnove ogljikovih hidratov ter parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe navadno ostanejo v mejah normalnih laboratorijskih referenčnih vrednosti.

Treba je preveriti navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljemo sočasno in ugotoviti morebitne možne interakcije.

4.6 Nosečnost in dojenje

Rigevidon med nosečnostjo ni indiciran. Če med jemanjem Rigevidona pride do zanositve, ga je treba takoj prenehati jemati.

Klinično pa podatki o omejenem številu izpostavljenih nosečnosti ne kažejo škodljivih učinkov levonorgestrela na zarodek.

Rezultati večine epidemioloških študij do danes ne kažejo povečanega tveganja za okvare plodu pri otrocih žensk, ki jemljejo kontracepcijske tablete pred nosečnostjo, niti nobenih teratogenih ali fetotoksičnih učinkov če pride do nenamerne izpostavitve plodu kombinaciji estrogenov in progestagenov.

Kombinirana peroralna sredstva za kontracepcijo lahko vplivajo na dojenje, ker lahko zmanjšajo količino človeškega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Torej se uporaba peroralnih kontracepcijskih sredstev na splošno ne priporoča, dokler doječa mati popolnoma ne preneha dojiti. Manjše količine kontraceptivnih steroidov in/ali njihovi presnovki se lahko izločajo z mlekom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Rigevidon nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Razmeroma redki vendar resni zapleti, ki zahtevajo prekinitev zdravljenja:

- arterijska tromboembolija (zlasti miokardni infarkt, cerebrovaskularne motnje)
- venska tromboembolija (flebitis, pljučni embolizem)
- arterijska hipertenzija, bolezni srca
- hiperlipidemija (hipertrigliceridemija in/ali hiperholesterolemija), sladkorna bolezen
- resna mastodinija, benigna mastopatija
- adenom hipofize s prolaktinomom (redko ga spremlja galaktoreja)
- resen, nenormalen glavobol, migrena, vrtoglavica, motnje vida
- poslabšanje epilepsije
- jetrni adenom, holestatska zlatenica
- kloazma

Pogostejši, a manjši zapleti, ki navadno ne zahtevajo prekinitve zdravljenja, priporoča pa se zamenjava kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva:

- - slabost, blag glavobol, povečanje telesne teže, razdraženost, občutek težkih nog
- - občutljivost v prsih, mazanje, oligomenoreja, amenoreja, spremembe libida
- - draženje oči pri nošenju kontaktnih leč

Redko:

- - akne, seboreja, hipertrichoza
- - depresije
- - bruhanje
- - alergijske reakcije

Drugo: holelitiaza

Učinki ob prekinitvi zdravljenja:

-postterapevtska amenoreja

Ob prekinitvi zdravljenja lahko opazimo amenorejo z anovulacijo (pogostejša pri ženskah z anamnezo nerednih menstrualnih ciklov), ki navadno izgine spontano. Če pa traja dlje časa, jo je treba raziskati in izključiti motnje delovanja hipofize, preden se nadaljuje predpisovanje.

4.9 Preveliko odmerjanje

O resnih, škodljivih učinkih niso poročali. Simptomi, ki se lahko pojavijo pri prevelikem odmerjanju so: navzeja, bruhanje in pri mladih dekletih rahla vaginalna krvavitev. Antidot ne obstaja, nadaljnje zdravljenje pa je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina : Gestageni in estrogeni, enofazni pripravki

Oznaka ATC: G 03 AA 07

Kontracepcijski učinek Rigevidona temelji na interakciji med različnimi dejavniki, med katerimi sta najpomembnejša zaviranje ovulacije in spremembe v cervikalni sluzi.

Indeks Pearl (število nosečnosti/100 ženskih let) za kombinirana enofazna peroralna kontracepcijska sredstva z majhnimi odmerki, ki vsebujejo 0,15 mg levonogestrela in 0,03 mg etinilestradiola je 0,1 (napaka metode).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levonorgestrel

Absorpcija:

Po peroralni uporabi Rigevidona se levonorgestrel absorbira hitro in popolno. Biološka razpoložljivost je približno 100 %, levonorgestrel pa ni podvržen presnovi pri prvem prehodu skozi jetra.

Distribucija:

Levonorgestrel je v veliki meri vezan na albumin in globulin, ko veže spolne hormone (SHBG - Sex Hormon Binding Globulin) v plazmi.

Presnova:

Presnavlja se večinoma z redukcijo skupine $\Delta 4$ -3-oxo in hidroksilacijo na pozicijah 2 α , 1 β in 16 β , ki jima sledi konjugacija. Večina presnovkov v krvnem obtoku so sulfati 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrel, izločajo pa se večinoma v obliki glukuronidov. Nekateri od originalnih levonorgestrellov krožijo kot 17 β -sulfati. Presnovni očistek je potrjen znatnim razlikam med posamezniki, kar bi lahko delno pojasnilo velike odklone v koncentracijah levonorgestrela, ki jih opazimo med bolniki.

Eliminacija:

Pri stalni koncentraciji je srednja vrednost $T_{1/2}$ levonorgestrela približno 36 ur. Levonorgestrel in njegovi presnovki se večinoma izločajo z urinom (40-68 %) in približno 16-48 % z blatom.

Etinilestradiol

Absorpcija:

Etinilestradiol se absorbira hitro in popolno, največjo koncentracijo v plazmi pa doseže v 1,5 ure. Po predsystemske konjugaciji in prvem prehodu skozi jetra je absolutna biološka razpoložljivost 60 %. Pričakujemo lahko, da se področje pod krivuljo in vrednost C_{max} sčasoma nekoliko povečata.

Distribucija:

Etinilestradiol se do 98,8 % veže na plazemske beljakovine, skoraj v celoti na albumin.

Metabolizem:

Etinilestradiol je podvržen predsistemi konjugaciji tako v sluznici tankega črevesa kot v jetrih. Črevesna flora hidrolizira direktne konjugate etinilestradiola v etinilestradiol, ki se lahko znova absorbira in tako ustvarja enterohepatični obtok. Primarna pot presnove etinilestradiola je hidroksilacija, ki jo posreduje citokrom P-450, kjer sta glavna presnovka 2-OH-etinilestradiol in 2-metoksi-etinilestradiol. 2-OH-etinilestradiol se nadalje presnavlja v kemično reaktivne presnovke.

Eliminacija:

Etinilestradiol izgine iz plazme s $T_{1/2}$ približno 29 ur (26-33 ur), plazemski očistek pa je od 10 do 30 l/uro. Izločanje konjugatov etinilestradiola in njegovih presnovkov poteka prek urina in blata (v razmerju 1 : 1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost etinilestradiola in levonorgestrela je majhna. Zaradi velikih razlik med vrstami, imajo predklinični podatki omejeno napovedno vrednost za uporabo estrogenov pri človeku.

Pri preizkusnih živalih so imeli estrogeni embrioletalni učinek že pri razmeroma majhnih odmerkih. Opazili so deformacije urogenitalnega trakta in feminizacijo moških zarodkov. Levonorgestrel je imel pri ženskih zarodkih virilizirajoče učinke.

Študije reprodukcijske toksičnosti na podganah, miših in kuncih niso pokazale znakov teratogenosti, razen vpliva na diferenciacijo spola.

Predklinični podatki, ki temeljijo na običajnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenosti, niso pokazali nobenih posebnih tveganj za človeka, razen tistih, ki so navedeni v drugih poglavjih Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

- silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
- magnezijev stearat
- smukec
- koruzni škrob
- laktoza monohidrat

Obloga:

- saharoza
- smukec
- kalcijev karbonat
- titanov dioksid (E171)
- kopovidon K90
- makrogol 6000
- silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
- povidon K30
- natrijev karmelozat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija-PVC/PVDC

Velikosti pakiranja: 1 x 21 in 3 x 21 obloženih tablet
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 NAVODILA ZA PRIPRAVO IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
75009 Pariz
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA