

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Rigevidon 0,15 mg/0,03mg obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Levonorgestrel	0,15 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
na vsako 90,00 mg tableto	

Ena obložena tableta vsebuje 33,00 mg laktoze monohidrata in 22,459 mg saharoze.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Bele, bikonveksne, zaobljene, s sladkorjem obložene tablete s premerom 6 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1. Terapevtske indikacije

- Kontracepcija.
- Zdravljenje endometrioze, disfunkcijskih krvavitev (tudi urgentno zdravljenje akutnih stanj); pri dismenoreji in menstruacijskih motnjah.

### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

- **KONTRACEPCIJA**

Ženska mora tablete jemati vsak dan ob približno istem času. Jemlje jih 21 zaporednih dni, nato sledi 7 dni odmora. Na dan vzame eno tableto. Pri jemanju naj sledi zaporedju, ki je označeno na ovojnini. Tablete iz novega pretisnega omota začne jemati na dan, ki sledi 7-dnevni obdobju brez jemanja tablet. Odtegnitvena krvavitev se običajno pojavi drugi do tretji dan po zadnji tableti. Možno je, da ob začetku jemanja tablet iz novega pretisnega omota odtegnitvena krvavitev še ni končana.

### **Začetek jemanja zdravila Rigevidon**

**Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu):** Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (to je prvi dan menstrualne krvavitve). Tablete lahko začne jemati tudi od 2. do 7. dne ciklusa, vendar v tem primeru priporočamo, da med prvimi sedmimi dnevi jemanja uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije (npr. kondome in spermicid).

**Predhodna uporaba drugega kombiniranega peroralnega kontraceptiva:** Po možnosti mora ženska začeti jemati zdravilo Rigevidon dan zatem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva, vendar pa najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevu običajnega obdobja brez jemanja tablet ali zadnjemu dnevu jemanja neaktivnih tablet predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

**Predhodna uporaba nekombinirane gestagenske metode (tablete, ki vsebujejo le gestagen, injekcije, implantat):** Ženska lahko jemanje tablet, ki vsebujejo le gestagen, kadarkoli zamenja z jemanjem zdravila Rigevidon, ki ga mora začeti jemati naslednji dan. Z jemanjem zdravila Rigevidon mora

začeti na dan odstranitve implantata, v primeru uporabe injekcij pa na dan, ko bi morala dobiti naslednjo injekcijo. V vseh navedenih primerih je treba ženski svetovati, da naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

**Po splavu v prvem trimesečju:** Ženska lahko takoj začne jemati zdravilo Rigevidon. Dodatna zaščita pred neželeno nosečnostjo ni potrebna.

**Po porodu ali splavu v drugem trimesečju:** Ker je takoj po porodu tveganje za trombembolijo povečano, ženska z jemanjem zdravila Rigevidon ne sme začeti prej kot 28 dni po porodu (v primeru, da mati ne doji) oziroma splavu v drugem trimesečju. Ženski je treba svetovati, da naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije. Če je ženska že imela spolni odnos, je pred dejanskim začetkom jemanja zdravila Rigevidon treba izključiti nosečnost oziroma mora ženska z jemanjem počakati do prve menstruacije (glejte tudi poglavji 4.4 "Venska tromboza in trombembolija" in 4.6).

### **Ravnanje pri pozabljenih tabletah**

Če ženska pozabi jemati tablete, je zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko manjša, še posebej, če se zaradi pozabljenih tablet podaljša obdobje brez jemanja tablet.

Če je ženska pozabila vzeti eno tableto in pri tem zamuja manj kot 12 ur, mora pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času.

Če je ženska pozabila vzeti eno tableto in pri tem zamuja več kot 12 ur, ali če je pozabila vzeti več kot eno tableto, je zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko manjša. Ženska mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo v enem dnevu vzela dve tableti. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času. Naslednjih sedem dni mora uporabljati tudi dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

Če ženska med 7-dnevnim obdobjem, ko je potrebna dodatna nehormonska metoda kontracepcije, vzame zadnjo aktivno tableto iz enega pretisnega omota, mora z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota začeti takoj, ko porabi prejšnjega; med obema pretisnima omotoma ne sme biti premora. Na ta način se prepreči podaljšanje premora pri jemanju tablet, kar bi lahko povečalo tveganje za ovulacijo. Verjetnost za pojav odtegnitvene krvavitve med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota je majhna, vendar pa se v tem času lahko pojavi spotting ali vmesna krvavitev. Če ženska po porabljenih tabletah iz drugega pretisnega omota nima odtegnitvene krvavitve, je pred nadaljnjim jemanjem tablet treba izključiti nosečnost.

### **Nasvet v primeru bruhanja**

Če ženska bruha prej kot 4 ure po zaužitju tablete, obstaja možnost nepopolne absorpcije. V navedenem primeru mora ravnati tako, kot je opisano v odstavku "Ravnanje pri pozabljenih tabletah". Vzeti mora dodatno tableto iz rezervnega pretisnega omota.

### **Odložitev mesečne krvavitve**

Če ženska želi mesečno krvavitev odložiti na poznejši čas, mora brez premora nadaljevati z jemanjem tablet Rigevidon iz novega pretisnega omota. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi, vendar pa največ za čas jemanja tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavi vmesna krvavitev ali spotting. Z rednim jemanjem zdravila Rigevidon nato nadaljuje po običajnem 7-dnevnem obdobju brez jemanja tablet.

## • ZDRAVLJENJE GINEKOLOŠKIH MOTENJ

### **Endometrioza**

Zdravljenje poteka nepretrgoma (neciklično) v obdobju 6 do 12 mesecev po 1 tableto na dan. Če se pojavi menstruaciji podobna krvavitev, lahko zdravnik odmerek poveča na 2 tableti, redko na 3 tablete na dan.

### **Disfunkcijske krvavitve**

Za urgentno zdravljenje akutne krvavitve je začetni odmerek 2 do 4 tablete na dan, dokler krvavitev ne preneha. Postopoma dnevni odmerek znižujemo na 1 do 2 tableti in nadaljujemo z jemanjem, dokler ne preteče 21 dni zdravljenja. Bolnice je potrebno opozoriti, da se pojavi krvavitev tri dni po prenehanju jemanja.

V hujših in kroničnih primerih mora biti odmerjanje enako kot pri kontracepciji. Če se pojavi krvavitev, lahko povečamo odmerek na 2 tableti, redko na 3 tablete na dan. Jemanje nadaljujemo 3 do 6 ciklusov.

### **Dismenoreja in menstrualne motnje**

Odmerjanje kot pri kontracepciji.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Uporaba zdravila Rigevidon je kontraindicirana v primeru:

- preobčutljivosti za etinilestradiol in levonorgestrel ali katerokoli pomožno snov zdravila;
- globoke venske tromboze (trenutne ali v anamnezi);
- trombembolije (trenutne ali v anamnezi);
- cerebrovaskularne ali koronarne bolezni;
- trombogenih valvulopatij;
- trombogenih motenj srčnega ritma;
- prirojenih ali pridobljenih trombofilij;
- glavobola z žariščnimi nevrološkimi simptomi, kot je avra;
- jetrnega adenoma ali karcinoma in aktivne bolezni jeter, vse do normalizacije jetrnega delovanja;
- sladkorne bolezni s spremembami na ožilju;
- nenadzorovane hipertenzije;
- karcinoma ali suma na karcinom dojke ali drugih estrogensko odvisnih neoplazij ali suma nanje;
- nepojasnjene vaginalne krvavitve;
- nosečnosti ali možne nosečnosti.

#### **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri uporabi**

Kajenje povečuje tveganje za pojav hudih kardiovaskularnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rigevidon. Tveganje se povečuje s starostjo in z obsegom kajenja. Pri ženskah, starejših od 35 let, je še posebej veliko. Ženskam, ki uporabljajo zdravilo Rigevidon, je treba kajenje odločno odsvetovati.

Preden ženska začne jemati zdravilo Rigevidon, se mora zdravnik podrobno seznaniti z njeno osebno in družinsko anamnezo in opraviti natančen klinični pregled, vključno z meritvijo krvnega tlaka. Med uporabo zdravila Rigevidon mora biti ženska pod rednim zdravniškim nadzorom.

## **Venska in arterijska tromboza in trombembolija**

Uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov je povezana s povečanim tveganjem za pojav venskih in arterijskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov. Za katerokoli kombinacijo estrogen/gestagen velja, da je treba predpisati odmerek z najmanjšo vsebnostjo estrogena in gestagena, ki še zagotavlja zanesljivo kontracepcijo in ustreza potrebam vsake posamezne ženske.

### **- *Venska tromboza in trombembolija***

Uporaba zdravila Rigevidon povečuje tveganje za pojav venskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov.

Pri ženskah, ki uporabljajo katerikoli kombinirani peroralni kontraceptiv, je tveganje za pojav venskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov večje kot pri ženskah, ki ga ne uporabljajo. Tveganje je največje med prvim letom uporabe. To večje tveganje pa je manjše od tveganja za pojav venskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov zaradi nosečnosti, ki je ocenjeno na 60 primerov/100.000 žensk-let ("*women-years*") uporabe. Venska trombembolija se v 1 do 2 % primerov konča smrtno.

V več epidemioloških študijah so ugotovili, da je bilo tveganje za venske trombotične in trombembolične dogodke pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive z etinilestradiolom, večinoma v odmerku 30 µg in gestagenom, kot je gestoden, večje kot pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive z manj kot 50 µg etinilestradiola in gestagenom levonorgestrelom. Iz podatkov nekaterih dodatnih študij omenjenega večjega tveganja ni moč zaslediti.

Ocenjujejo, da je relativno tveganje za venske trombotične in trombembolične dogodke pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih s 30 µg etinilestradiola v kombinaciji z dezogestrelom ali gestodonom v celoti za 1,5 do 2,0-krat večje kot pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih z manj kot 50 µg etinilestradiola in levonorgestrelom. Pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih z levonorgestrelom in manj kot 50 µg etinilestradiola je pojavnost venskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov približno 20 primerov na 100.000 žensk-let ("*women-years*") uporabe.

Pri ženskah s stanji, ki so predispozicija za pojav venske tromboze in trombembolije, je tveganje za pojav venskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov še dodatno povečano.

Primeri stanj, ki so predispozicija za vensko trombozo in trombembolijo, so:

- debelost;
- kirurški poseg ali travma s povečanim tveganjem za trombozo;
- nedaven porod ali splav v drugem trimesečju;
- dolgotrajna imobilizacija;
- višja starost.

Če je le mogoče, naj ženska uporabo zdravila Rigevidon opusti štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom, pri katerem obstaja povečano tveganje za trombozo in ga ne uporablja še dva tedna po posegu. To priporočilo velja tudi za obdobje med dolgotrajno imobilizacijo.

Ker je takoj po porodu tveganje za trombembolijo povečano, ženska zdravila Rigevidon ne sme začeti jemati prej kot 28 dni po porodu ali splavu v drugem trimesečju.

### **- *Arterijska tromboza in trombembolija***

Uporaba zdravila Rigevidon povečuje tveganje za pojav arterijskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov. Poročali so o miokardnem infarktu in cerebrovaskularnih dogodkih (ishemična in hemoragična kap, tranzitorna ishemična ataka).

Pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja je tveganje za pojav arterijskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov še dodatno povečano.

Pri ženskah z dejavniki tveganja za arterijske trombotične in trombembolične dogodke je pri predpisovanju zdravila Rigevidon potrebna previdnost.

Primeri dejavnikov tveganja za arterijske trombotične in trombembolične dogodke so: - kajenje;

- hipertenzija;

- hiperlipidemije;

- debelost;

- višja starost;

- določene podedovane ali pridobljene trombofilije.

Pri ženskah, ki imajo migreno (še posebej migreno z avro) in uporabljajo kombinirani peroralni kontraceptiv, je tveganje kapi lahko večje (glejte tudi "*Migrena/glavobol*" v nadaljevanju).

### **Očesne bolezni**

Pri uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročali o trombozi žilja mrežnice, kar lahko povzroči delno ali popolno slepoto. V primeru znakov ali simptomov, kot so motnje vida, eksoftalmus, diplopija, papiledem ali spremembe na žilju mrežnice, je treba uporabo zdravila Rigevidon opustiti in nemudoma odkriti vzrok.

### **Krvni tlak**

Pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali o povišanju krvnega tlaka.

Pri ženskah s hipertenzijo, hipertenzijo v anamnezi ali boleznimi, ki so povezane s hipertenzijo (vključno z nekaterimi boleznimi ledvic), bo morda treba dati prednost drugi metodi kontracepcije. Pri uporabi zdravila Rigevidon v takšnih primerih je priporočen skrben nadzor. V primeru pomembnega povišanja krvnega tlaka je treba uporabo zdravila Rigevidon ukiniti.

Pri ženskah z nenadzorovano hipertenzijo je uporaba zdravila Rigevidon kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **Karcinom rodil**

Nekatere študije kažejo, da je pri nekaterih skupinah žensk uporaba kombiniranega peroralnega kontraceptiva lahko povezana s povečanim tveganjem za cervikalno intraepitelijsko neoplazijo ali invazivno obliko raka materničnega vratu, vendar pa so mnenja o stopnji drugih vplivov, npr. razlik v spolnem vedenju in drugih dejavnikov, še vedno deljena. V primeru pojava nepojasnjene patološke genitalne krvavitve je treba izvesti ustrezne diagnostične postopke.

### **Karcinom dojk**

Meta analiza 54 epidemioloških študij kaže, da je pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, relativno tveganje za odkritje raka dojke nekoliko večje (relativno tveganje = 1,24) kot pri ženskah, ki jih niso nikoli uporabljale. Povečano tveganje postopoma izzveni med 10-letnim obdobjem po prenehanju uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Študije ne navajajo vzrokov. Opaženi vzorec večjega tveganja za odkritje raka dojke je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirani peroralni kontraceptiv (zaradi rednejših kliničnih pregledov), bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let redek, je dodatno število primerov odkritega

raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo ali so uporabljale kombinirani peroralni kontraceptiv, glede na tveganje za pojav raka dojke med celotnim življenjskim obdobjem, majhno. Pri ženskah, ki uporabljajo/so uporabljale kombinirani peroralni kontraceptiv, je rak dojke praviloma odkrit v klinično manj napredovalem stanju.

### **Neoplazija/bolezni jeter**

Uporaba kombiniranega peroralnega kontraceptiva je lahko v zelo redkih primerih povezana z jetrnim adenomom in v izjemno redkih primerih s hepatocelularnim karcinomom. Po predvidevanjih se tveganje povečuje s trajanjem uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Zaradi izkrvavitve v trebušno votlino je ruptura jetrnega adenoma lahko smrtna.

Pojav holestaze med uporabo zdravila Rigevidon je verjetnejši pri ženskah z anamnezo holestaze zaradi uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva ali ženskah z anamnezo holestaze med nosečnostjo. Takšne ženske je treba med uporabo zdravila Rigevidon skrbno nadzorovati. V primeru ponovitve je treba uporabo zdravila Rigevidon opustiti.

Pri jemanju kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročali o poškodbah jeter. Zgodnje odkritje z zdravili povezanih poškodb jeter lahko ob prekinitvi jemanja zmanjša resnost hepatotoksičnosti zdravila. V primeru odkritja poškodbe jeter morajo bolnice prenehati jemati kombinirane peroralne kontraceptive, začeti uporabljati nehormonsko obliko kontracepcije in se posvetovati s svojim zdravnikom.

### **Migrena/glavobol**

V primeru poslabšanja migrene ali pojava ponavljajočega se, persistirajočega ali hudega glavobola, je treba uporabo zdravila Rigevidon opustiti in odkriti vzrok.

Pri ženskah, ki imajo migreno (še posebej migreno z avro) in uporabljajo kombinirani peroralni kontraceptiv, je tveganje kapi lahko večje (glejte tudi "*Arterijska tromboza in trombembolija*" zgoraj).

### **Vpliv na presnovo ogljikovih hidratov in lipidov**

Pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali o moteni toleranci za glukozo. Ženske z moteno toleranco za glukozo ali s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo zdravilo Rigevidon, je treba skrbno nadzirati.

Pri manjšem številu žensk se lahko med uporabo zdravila Rigevidon pojavijo spremembe lipidov. Pri ženskah z nenadzorovano dislipidemijo je treba razmisliti o uporabi nehormonskih metod kontracepcije. Pri manjšem številu žensk se lahko med uporabo zdravila Rigevidon pojavi persistentna hipertrigliceridemija. Povečanje plazemskih trigliceridov lahko povzroči pankreatitis in druge zaplete.

Estrogeni povečajo serumske lipoproteine velike gostote (HDL-holesterol), medtem ko so pri številnih gestagenih poročali o zmanjšanju serumskega HDL-holesterola. Nekateri gestageni lahko povečajo vrednosti lipoproteinov majhne gostote (LDL-holesterol) in lahko otežijo nadziranje hiperlipidemij. Čisti učinek kombiniranega peroralnega kontraceptiva je tako odvisen od ravnotežja med odmerki estrogena in gestagena in vrste ter absolutne količine gestagenov v kontraceptivu. Pri izbiri kombiniranega peroralnega kontraceptiva je treba razmisliti o količini obeh hormonov.

Ženske, ki so se zdravile zaradi hiperlipidemij, je treba med uporabo zdravila Rigevidon skrbno nadzirati.

## Genitalne krvavitve

Možno je, da se pri nekaterih ženskah med obdobjem brez jemanja tablet odtegnitvena krvavitve ne pojavi. Če pred prvim izostankom odtegnitvene krvavitve ženska zdravila Rigevidon ni jemala v skladu z navodili, ali če sta izostali dve zaporedni odtegnitveni krvavitvi, mora do izključitve možne nosečnosti uporabo zdravila Rigevidon opustiti in uporabljati nehormonsko metodo kontracepcije.

Med uporabo zdravila Rigevidon, še posebej med prvimi tremi meseci, se lahko pojavijo vmesne krvavitve/spotting. Če krvavitve vztrajajo ali se ponavljajo, je treba razmisliti o nehormonskih vzrokih in izvesti ustrezne diagnostične postopke. Če je bila patologija izključena, se bo težava morda odpravila z nadaljnjo uporabo zdravila Rigevidon ali z zamenjavo z drugim ustreznim zdravilom.

Pri nekaterih ženskah se lahko po uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov pojavi amenoreja (lahko z anovulacijo) ali oligomenoreja, še posebej, če je takšno stanje že obstajalo.

## Depresija

Ženske z depresijo v anamnezi je treba med uporabo zdravila Rigevidon skrbno nadzirati in zdravilo v primeru hude ponovitve depresije ukiniti. Ženske, ki med uporabo zdravila Rigevidon postanejo močno depresivne, morajo zdravilo nehati jemati in morajo uporabljati alternativno metodo kontracepcije, da bi se tako ugotovila morebitna povezava med simptomi in uporabo zdravila.

## Drugo

Ženske je treba poučiti, da to zdravilo ne ščiti pred okužbo z virusom HIV (AIDS) ali drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zaradi driske in/ali bruhanja se lahko zmanjša absorpcija hormonov in posledično se zmanjšajo serumske koncentracije (glejte tudi poglavji 4.2 "Nasvet v primeru bruhanja" in 4.5).

*Posebno opozorilo glede pomožnih snovi v zdravilu:*

Zdravilo Rigevidon vsebuje laktozo in saharozo. Ženske z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo ali fruktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorpcija glukoze/galaktoze ali pomanjkanje saharaze/izomaltaze, tega zdravila ne smejo jemati. Ženske z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

### 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi medsebojnega delovanja med etinilestradiolom in drugimi učinkovinami se lahko serumske koncentracije etinilestradiola zmanjšajo ali povečajo.

Zaradi zmanjšanih koncentracij etinilestradiola se pojavnost vmesnih krvavitev in menstruacijskih nepravilnosti lahko poveča, učinkovitost zdravila Rigevidon pa zmanjša.

Pri sočasni uporabi zdravil z etinilestradiolom in učinkovinami, ki lahko povzročijo zmanjšanje serumskih koncentracij etinilestradiola, je priporočljivo uporabljati dodatne nehormonske metode kontracepcije (npr. kondome in spermicid). V primeru dolgotrajne uporabe učinkovin, ki lahko povzročijo zmanjšanje serumskih koncentracij etinilestradiola, kombinirani peroralni kontraceptivi ne smejo biti primarno sredstvo kontracepcije.

Uporabo dodatne nehormonske metode kontracepcije priporočamo še vsaj 7 dni po ukinitvi uporabe učinkovin, ki lahko povzročijo zmanjšanje serumskih koncentracij etinilestradiola, po ukinitvi uporabe učinkovin, ki lahko serumske koncentracije etinilestradiola zmanjšajo preko indukcije jetrnih mikrosomskih encimov, pa priporočamo še daljšo uporabo dodatne metode kontracepcije. Včasih



lahko mine več tednov, preden indukcija encimov popolnoma izzveni, odvisno od odmerka, trajanja uporabe in stopnje izločanja učinkovine, ki je povzročila indukcijo.

Primeri učinkovin, ki lahko zmanjšajo serumske koncentracije etinilestradiola:

- katerakoli učinkovina, ki skrajša čas prehoda skozi prebavila in s tem zmanjša absorpcijo (npr. odvajala);
- učinkovine, ki inducirajo jetrne mikrosomske encime, npr. rifampicin, rifabutin, barbiturati, primidon, fenilbutazon, fenitoin, deksametazon, grizeofulvin, topiramid, nekateri zaviralci proteaz in modafinil;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) in ritonavir (verjetno z indukcijo jetrnih mikrosomskih encimov);
- nekateri antibiotiki (npr. ampicilin in drugi penicilini, tetraciklini) z zmanjšanjem enterohepatične cirkulacije estrogenov.

Primeri učinkovin, ki lahko zvečajo serumske koncentracije etinilestradiola:

- atorvastatin;
- kompetitivni zaviralci sulfatiranja v gastrointestinalni steni, kot sta askorbinska kislina (vitamin C) in paracetamol;
- učinkovine, ki zavirajo izoenzime citokroma P450 3A4, kot so indinavir, flukonazol in troleandomicin.

Med sočasno uporabo troleandomicina in kombiniranih peroralnih kontraceptivov je tveganje za intrahepatično holestazo lahko večje.

Etinilestradiol lahko vpliva na presnovo drugih zdravil z zaviranjem jetrnih mikrosomskih encimov ali z induciranjem konjugacije zdravil v jetrih, predvsem glukuronidacijo. Glede na to se lahko koncentracije v plazmi in tkivih povečajo (npr. ciklosporin, teofilin, kortikosteroidi) ali zmanjšajo (npr. lamotrigin).

Pri sočasnem predpisovanju drugih zdravil je treba upoštevati podatke o možnih interakcijah teh zdravil..

#### **4.6. Nosečnost in dojenje**

##### **Nosečnost**

Pred začetkom uporabe zdravila Rigevidon je treba izključiti nosečnost. Če ženska zanosi med uporabo zdravila Rigevidon, mora jemanje zdravila Rigevidon nemudoma opustiti. Obsežne epidemiološke študije ne kažejo, da bi bilo pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne kontraceptive, tveganje za pojav prirojenih anomalij povečano. Študije tudi ne kažejo, da bi zaradi nenamerne uporabe med zgodnjo nosečnostjo obstajala možnost teratogenih učinkov (glejte tudi poglavje 5.3).

##### **Dojenje**

V mleku doječih mater so odkrili manjše količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Poročali so o redkih neželenih učinkih na otroka, vključno z zlatenico in povečanjem dojk. Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo.

Uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljiva, dokler doječa mati otroka popolnoma ne odstavi (glede uporabe po porodu glejte tudi poglavje 4.4 "*Venska tromboza in trombembolija*").

#### 4.7. Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Rigevidon nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8. Neželeni učinki

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na CIOMS kategorije pogostnosti: zelo pogosti (1/10), pogosti (1/100 do 1/10), občasni (1/1.000 do 1/100), redki (1/10.000 do 1/1.000) ter zelo redki (1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov je povezana:

- s povečanim tveganjem za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, vključno z miokardnim infarktom, kapjo, vensko trombozo in pljučno embolijo;
- s povečanim tveganjem za cervikalno intraepitelijsko neoplazijo in raka materničnega vratu;
- s povečanim tveganjem za odkritje raka dojke;
- s povečanim tveganjem za benigne jetrne tumorje (žariščna nodularna hiperplazija, jetrni adenom).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: Vaginitis, vključno s kandidozo.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Zelo redki: Hepatocelularni karcinom.

Bolezni imunskega sistema

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri urtikarije in angioedema ter hudimi reakcijami z respiratornimi in cirkulacijskimi simptomi.

Zelo redki: Poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa.

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: Sprememba apetita (povečanje ali zmanjšanje).

Redki: Motena toleranca za glukozo.

Zelo redki: Poslabšanje porfirije.

Psihiatrične motnje

Pogosti: Spremembe razpoloženja, vključno z depresijo, spremembe libida.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: Glavobol, vključno z migreno.

Pogosti: Živčnost in omotica.

Zelo redki: Poslabšanje horeje.

Očesne bolezni

Redki: Neprenašanje kontaktnih leč.

Zelo redki: Optični nevritis\* in tromboza žilja mrežnice.

Žilne bolezni

Zelo redki: Poslabšanje krčnih žil.

Bolezni prebavil

Pogosti: Navzea, bruhanje in abdominalna bolečina.

Občasni: Abdominalni krči in napihnjenost.

Zelo redki: Pankreatitis, ishemični kolitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: Holestatska zlatenica.

Zelo redki: Bolezni žolčnika, vključno z žolčnimi kamni\*\*.

Neznana: Poškodbe jeter (hepatitis, nenormalno delovanje jeter).

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Akne.

Občasni: Izpuščaj, kloazma (melazma), ki je lahko trdovratna, hirsutizem in alopecija.

Redki: Nodozni eritem.

Zelo redki: Multiformni eritem.

Bolezni sečil

Zelo redki: Hemolitično-uremični sindrom.

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: Vmesne krvavitve/spotting.

Pogosti: Bolečina, občutljivost in povečanje dojk, sekrecija iz dojk, dismenoreja, spremembe jakosti menstrualne krvavitve, spremembe ektropija in sekrecije cerviksa ter amenoreja.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Zastajanje tekočine/edem.

Preiskave

Pogosti: Spremembe telesne mase (povečanje ali zmanjšanje).

Občasni: Povišanje krvnega tlaka, spremembe vrednosti serumskih lipidov, vključno s hipertrigliceridemijo.

Redki: Zmanjšanje vrednosti serumskih folatov\*\*\*.

\* Optični nevritis lahko povzroči delno ali popolno slepoto.

\*\* Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko poslabšajo obstoječe bolezni žolčnika. Pri predhodno asimptomatskih ženskah lahko pospešijo razvoj teh bolezni.

\*\*\* Zaradi uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjšajo vrednosti folatov v serumu.

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Simptomi prevelikega odmerjanja peroralnih kontraceptivov pri odraslih in otrocih lahko vključujejo navzejo, bruhanje, občutljivost dojk, omotico, abdominalno bolečino in zaspanost/utrujenost. Pri ženskah se lahko pojavi odtegnitvena krvavitev. Specifičnega antidota ni. Če je zaradi prevelikega odmerjanja potrebno zdravljenje, je zdravljenje simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Hormonski sistemski kontraceptivi - Gestageni in estrogeni, enofazna zdravila; oznaka ATC: G03AA07.

#### **Mehanizem delovanja**

Zdravilo Rigevidon deluje tako, da zavira izločanje gonadotropinov. Osnovni mehanizem njegovega delovanja je inhibicija ovulacije, povzroča pa tudi spremembe cervikalne sluzi (kar oteži vstop sperme v maternico) in spremembe endometrija (kar zmanjšuje verjetnost nidacije).

V nadaljevanju navedene nekontracepcijske koristi uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov so podprte z obsežnimi epidemiološkimi študijami, v katerih so večinoma uporabljali kombinirane peroralne kontraceptive v odmerkih, večjih od 35 µg etinilestradiola ali 50 µg mestranola.

Vplivi na menstruacijo:

- rednejši menstruacijski ciklusi;
- manjša izguba krvi in manjša pojavnost anemije zaradi pomanjkanja železa;
- manjša pojavnost dismenoreje.

Vplivi, povezani z inhibicijo ovulacije:

- manjša pojavnost funkcionalnih ovarijskih cist;
- manjša pojavnost ektopičnih nosečnosti.
- manjša pojavnost fibroadenomov in fibrocistične bolezni dojk;
- manjša pojavnost akutne medenične vnetne bolezni;
- manjša pojavnost raka endometrija;
- manjša pojavnost raka jajčnikov;
- izboljšanje aken.

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

### **Absorpcija**

Absorpcija levonorgestrela iz prebavil je hitra in popolna. Presnova prvega prehoda je minimalna, biološka uporabnost peroralnega odmerka pa skoraj 100-odstotna.

Absorpcija etinilestradiola iz prebavil je hitra in popolna. Presnova prvega prehoda je obsežna. Srednja biološka uporabnost je približno 40 do 60-odstotna, med posamezniki pa obstajajo znatne razlike. Največje serumske koncentracije doseže v 1 do 2 urah po enkratnem peroralnem odmerku.

### **Porazdelitev**

Levonorgestrel se v serumu v glavnem veže na vezalni globulin za spolne hormone (SHBG) in v manjšem obsegu tudi na albumin. V prosti obliki je prisotna le manjša količina zdravila. Pri ponavljajočih se odmerkih se kopiči, stanje dinamičnega ravnovesja pa doseže v drugi polovici cikla zdravljenja.

Etinilestradiol se močno veže na serumske albumine (98 %) in inducira povečanje plazemske koncentracije SHBG. Je predmet predsistemske konjugacije in enterohepatične cirkulacije.

### **Presnova**

Levonorgestrel se v glavnem presnavlja z redukcijo 4-3-okso skupine in hidrosilacijo na mestih 2, 1 in 16, ki ji sledi konjugacija.

Etinilestradiol se v glavnem presnavlja z aromatsko hidrosilacijo z encimi citokroma P450. Pri presnovi nastane veliko različnih hidrosiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni v obliki prostih presnovkov in v obliki glukuronidov in sulfatov.

### **Izločanje**

Levonorgestrel in njegovi presnovki, predvsem v obliki glukuronidov, se v večji meri izločijo z urinom kot z blatom. Pri ponavljajočih se odmerkih v kombinaciji z etinilestradiolom znaša razpolovna doba terminalne dispozicijske faze levonorgestrela približno 21 do 26 ur. To povečanje končne razpolovne dobe je posledica z estrogenom povzročene povečanja vrednosti SHBG. Visoka

afiniteta levonorgestrela za vezavo na SHBG prispeva k povečanju vrednosti levonorgestrela v plazmi in podaljšanju končne razpolovne dobe.

Končna razpolovna doba etinilestradiola je približno 16 do 18 ur. Dispozicijska krivulja kaže, da se serumske koncentracije zmanjšujejo v dveh fazah. Presnovki se v večji meri izločajo z blatom kot z urinom.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

Tveganje za človeka je bilo predhodno ovrednoteno s študijami toksičnosti na živalih. Študije so bile izvedene tako z vsako posamezno učinkovino, etinilestradiolom in levonorgestrelom, kot s kombinacijo obeh.

Med študijami sistemske tolerance pri ponavljajočih se odmerkih niso odkrili učinkov, ki bi nakazovali nepričakovano tveganje za človeka.

Študije akutne toksičnosti ne kažejo tveganja za pojav akutnih neželenih učinkov pri nenamernem vnosu večkratnih dnevni kontracepcijskih odmerkov.

Dolgotrajne študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so vrednotile možno tumorogeno delovanje, ne kažejo tumorogenega potenciala v primeru terapevtske uporabe pri ljudeh. Treba pa se je zavedati, da lahko spolni steroidi spodbujajo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev. Študije embriotoksičnosti in teratogenosti etinilestradiola in vrednotenje učinkov kombinacije na plodnost samcev in samic, fetalni razvoj, dojenje in sposobnost za razmnoževanje mladičev, ne kažejo tveganja za pojav neželenih učinkov pri priporočeni uporabi zdravila pri človeku. V primeru nenamerne uporabe po zanositvi je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti.

*In vitro* in *in vivo* študije, izvedene z etinilestradiolom in levonorgestrelom, ne kažejo možnega mutagenega delovanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

smukec

koruzni škrob

laktoza monohidrat

Obloga:

natrijev karmelozat (E466\*)

povidon

makrogol 6000

brezvodni koloidni silicijev dioksid

kopovidon

titanov dioksid (E171)

kalcijev karbonat (E170\*)

smukec (E553\*)

saharoza

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Lakirana in potiskana trda aluminijeva folija, trda folija iz PVC/PVDC za pretisne omote. Pretisni omoti s po 21 tabletami. Po en pretisni omot je pakiran v eno kartonsko škatlo.

### **6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material odstranite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
H-1103 Budimpešta  
Madžarska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-2658/10

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

07.12.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12.03.2010