

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

Medlemsstat	<u>Indehaver af markedsføringstill adelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelfor m</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Belgien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark			Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Norge		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF RIGEVIDON (se bilag I)

Utilstrækkelig eksponering for de aktive komponenter i kombinerede orale kontraceptiva (COC) kan medføre behandlingssvigt, dvs. graviditet, hvilket kan gribe stærkt ind i de pågældendes liv. Utilstrækkelig eksponering kan desuden tænkes at medføre, at kontrollen med cyklus bryder sammen, og at forekomsten af gennembrudsblødning øges, hvilket kan påvirke compliance og føre til seponering af COC.

En gennemgang af litteraturen synes imidlertid at vise, at virkningen på ovariefunktionen og endometriet optræder ved doser, der er betydeligt under dem, der findes i aktuelt godkendte COC-produkter, hvilket således ikke bekræfter, at COC-produkter i almindelighed har en snæver terapeutisk margin, betragtet ud fra virkning/sikkerhed. Desuden er der i markedsførte produkter godtgjort høj antikonceptionsvirkning ved lavere doser end dem, der findes i Rigevidon, ligesom der er påvist høj antikonceptionsvirkning af produkter, der udelukkende indeholder gestagen i betydeligt lavere doser end dem, der findes i COC-produkter.

COC-produkter er i almindelighed vidt forskellige med hensyn til farmakokinetik. Den intraindividuelle og interindividuelle variation i farmakokinetikken af COC-produkter er betydelig. Fra et farmakokinetisk synspunkt taler derfor intet for, at et COC-produkt som f.eks. Rigevidon bør kategoriseres som et produkt med snævert terapeutisk indeks. Den nugældende forudsætning for bioækvivalens, dvs. at bioækvivalens skal godtgøres at være inden for 80–125 %, anses således for at være velegnet for Rigevidon, da den vil give tilstrækkeligt bevis for, at der er tale om et produkt, der i det væsentlige er tilsvarende hvad angår absorptionshastighed og -omfang.

På baggrund af konstateringen af:

- ☐ at der er godtgjort tilstrækkelig kontraceptiv virkning af COC-produkter med lavere doser end Rigevidon og af produkter, der udelukkende indeholder gestagen i lavere dosering,
- ☐ at Rigevidon i nogle medlemsstater har været på markedet, uden at der har været tegn på utilstrækkelig virkning eller sikkerhed,
- ☐ at der trods stor inter- og intraindividuel variation i plasmasteroidkoncentration vedholdende påvises høj kontraceptiv virkning af COC-produkter indeholdende 0,030 mg ethinylestradiol og 0,150 mg levonorgestrel,
- ☐ at der er ringe korrelation mellem plasmasteroidkoncentration og kontraceptiv virkning,
- ☐ at farmakokinetikken af gestagener og EE ikke fyldestgørende afspejler sikkerhedsparametre som f.eks. blødning fra endometriet eller almindelige bivirkninger og heller ikke sjældne virkninger som f.eks. risiko for tromboembolisk sygdom,
- ☐ at der ikke er sikkerhedsproblemer, der bevirker, at COC-produkter indeholdende 0,030 mg ethinylestradiol og 0,150 mg levonorgestrel skal kategoriseres som lægemidler med snævert terapeutisk indeks,

konkluderes, at bioækvivalensundersøgelser med snævrere acceptgrænser ikke ville forbedre grundlaget for ekstrapolation af data vedrørende sikkerhed og virkning af Rigevidon. Den nugældende forudsætning for bioækvivalens, dvs. påvisning af bioækvivalens inden for 80–125 %, anses således for hensigtsmæssig for Rigevidon.

CHMP har derfor anbefalet, at der ikke er indsigelser til hinder for udstedelse af en markedsføringstilladelse for Rigevidon.

BILAG III

PRODUKTRESUME

for

Overtrukne Rigevidon-tabletter

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 29 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende levonorgestrel og etinylestradiol. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Overtrukne Rigevidon-tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram etinylestradiol.
Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Overtrukne tabletter
Hvide, bikonvekse, runde tabletter

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Oral prævention.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Hvordan tages Rigevidon ?

Tabletterne skal tages i den rækkefølge, der er angivet på blisterpakningen, hver dag på cirka samme tidspunkt.

Der tages en tablet daglig i 21 på hinanden følgende dage. Hver efterfølgende blisterpakning startes efter en 7-dages tabletfri periode, hvorunder der i reglen forekommer en pauseblødning. Denne blødning vil i reglen starte den 2. eller 3. dag efter indtagelse af den sidste tablet, og den vil måske ikke være ophørt, før den næste blisterpakning påbegyndes.

Sådan påbegyndes indtagelse af Rigevidon

Intet hormonelt præventionsmiddel anvendt i den foregående måned.
Tabletterne bør påbegyndes dag 1 i kvindens normale cyklus (dvs. den første dag, hvor kvinden har menstruation). Det er acceptabelt at påbegynde tabletterne på dag 2–5, men under den første cyklus anbefales samtidig anvendelse af barrieremetode i de første 7 dage.

Skift fra et andet kombineret hormonelt præventionsmiddel (kombinationspille, p-ring eller p-plaster):
Kvinden bør starte med Rigevidon dagen efter, at hun tog den sidste aktive tablet i den foregående blisterpakning med præventionstabletter (eller fjernede p-ringen eller p-plasteret), men senest dagen efter den normale pille-fri (eller placebo, plasterfri eller ring-fri) pause sammen med hendes tidligere præventionsmiddel."

Ved overgang fra en ren progesteron-metode (rene progesteron-piller eller mini-piller, injektion, implantat)

Kvinden kan når som helst skifte fra rene progestogen-piller (fra implantat på dagen for udtagelsen af implantatet; eller fra injektion, når den næste injektion skulle være indgivet). I alle disse tilfælde bør kvinden rådes til at benytte en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

Efter abort i 1. trimester

Kvinden kan starte tabletindtagelsen umiddelbart. I så fald kræves ingen yderligere præventionsforanstaltninger.

Efter præmatur fødsel eller abort i 2. trimester

For kvinder, der ammer, se afsnit 4.6.

Kvinden skal tilrådes at starte på dag 21-28 efter fødslen eller aborten i 2. trimester, eftersom der er en øget risiko for tromboemboli i puerperium. Hvis hun starter senere end dette, bør hun tilrådes samtidig anvendelse af en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Hvis hun allerede har haft samleje, skal graviditet dog udelukkes, før hun påbegynder tabletindtagelsen, eller hun skal afvente den første efterfølgende menstruation.

Oversprungne tabletter

Dersom kvinden har glemt at indtage en tablet i mindre end 12 timer, er præventionsbeskyttelsen ikke reduceret. Kvinden bør indtage tabletten, så snart hun kommer i tanke om det, og de resterende tabletter skal indtages som sædvanlig.

Hvis forsinkelsen overstiger 12 timer, kan den præventive beskyttelse være reduceret. Håndtering af glemte tabletter kan ske efter en af følgende to grundregler:

1. Tabletterne bør aldrig seponeres i mere end 7 dage.
2. Det kræver 7 dages uafbrudt tabletindtagelse at bevare tilstrækkelig undertrykkelse af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Derfor kan følgende råd gives i daglig praksis:

Uge 1:

Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun skal samtidig benytte en barrieremetode, f.eks. kondom, i de næste 7 dage. Hvis der har fundet samleje sted i de foregående 7 dage, bør muligheden for graviditet tages i betragtning. Jo flere tabletter, der er glemt over, og jo tættere på den normale tabletfri periode, dette sker, desto større er risikoen for graviditet.

Uge 2:

Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Forudsat at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage forud for den glemte tablet, er det ikke nødvendigt at træffe yderligere præventive foranstaltninger. Er dette derimod ikke tilfældet, eller hvis der er glemt mere end 1 tablet, bør kvinden tilrådes at benytte en anden præventionsmetode i 7 dage.

Uge 3:

Risikoen for præventionssvigt er overhængende på grund af den efterfølgende tabletfri periode. Den reducerede præventionsbeskyttelse kan dog forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge et af følgende to alternativer er det derfor ikke nødvendigt at træffe yderligere præventionsforanstaltninger, forudsat at alle tabletter er taget korrekt i de 7 dage forud for den glemte tablet. Er dette derimod ikke tilfældet, bør kvinden tilrådes at følge den første af de to alternativer og samtidig benytte en anden præventionsmetode i de næste 7 dage.

1. Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun bør påbegynde den næste blisterpakning umiddelbart efter indtagelse af den sidste tablet i den aktuelle blisterpakning, dvs. der vil ikke være nogen tabletfri periode mellem blisterpakningerne. Det er usandsynligt, at der vil forekomme en pauseblødning før efter afslutningen af den anden blisterpakning, men hun kan opleve pletblødning eller gennembrudsblødning de dage, hun tager tabletterne.
2. Kvinden kan også tilrådes at ophøre med at tage tabletter fra den aktuelle blisterpakning. I så fald skal kun holde en tabletfri periode på op til 7 dage, inklusive de dage, hvor hun glemte at tage sine tabletter, hvorefter hun fortsætter med en ny blisterpakning.

Hvis kvinden har sprunget tabletter over og derefter ikke får en pauseblødning under den første tabletfri periode herefter, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

Råd i tilfælde af opkastning/diarré

Dersom der forekommer opkastning inden for 3-4 timer efter indtagelse af en tablet, vil absorptionen muligvis ikke være komplet. I så fald bør rådet vedrørende oversprungne tabletter som beskrevet ovenfor følges. Diarré kan reducere effektiviteten ved at hindre komplet absorption. Dersom kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, skal hun tage de(n) nødvendige ekstra tablet(ter) fra en anden blisterpakning.

Sådan forsinkes eller ændres en menstruation:

For at forsinke en blødning bør kvinden fortsætte med den næste blisterpakning med Regevidon efter indtagelse af den sidste tablet i den aktuelle pakning, uden en tabletfri periode. Forlængelsen kan vare så længe, det ønskes, indtil slutningen af den anden blisterpakning. Under forlængelsen kan kvinden opleve gennembrudsblødninger eller pletblødninger. Regelmæssig indtagelse af Rigevidon genoptages efter de sædvanlige 7 dages tabletfri periode.

For at flytte sin menstruation til en anden ugedag, end kvinden plejer med den aktuelle tabletindtagelse, kan hun rådes til at forkorte den kommende tabletfri periode med så mange dage, hun har behov for. Jo kortere intervallet er, desto større risiko er der for, at hun ikke får en ophørsblødning og kan opleve gennembrudsblødning eller pletblødning under den anden blisterpakning (hvilket også er tilfældet ved forsinkelse af en blødning). Det er vigtigt at understrege, at den tabletfri periode ikke bør forlænges.

4.3 Kontraindikationer

Kombinations-præventionsmidler bør ikke anvendes, hvor en af nedennævnte lidelser er til stede. Dersom en sådan betingelse skulle opstå for første gang, mens der tages orale præventionsmidler, skal den orale prævention omgående seponeres.

- Venøs tromboemboli eller venøs tromboemboli i anamnesen (dyb venetrombose, lungeemboli) med eller uden risikofaktorer (se afsnit 4.4)
- Arteriel tromboemboli eller arteriel tromboemboli i anamnesen, specielt myokardieinfarkt, cerebrovaskulære lidelser (se afsnit 4.4)
- Betydelige eller adskillige risikofaktorer for venøs eller arteriel trombose (se afsnit 4.4)
- Tidligere prodromale symptomer på trombose (f.eks. forbigående cerebral iskæmi, angina pectoris)
- Graviditet eller mistanke om graviditet (se afsnit 4.6).
- Cardiovaskulære lidelser, dvs. hjertelidelser, valvulopati, arytmiske forstyrrelser
- Alvorlig hypertension
- Diabetes kompliceret ved mikro- eller makro-angiopati
- Okulær lidelse af vaskulær oprindelse
- Maligne brysttumorer
- Maligne endometrietumorer eller anden kendt eller mistænkt østrogenafhængig neoplasilidelse
- Alvorlige eller nylige leverlidelser, hvor leverfunktionstests ikke er normaliseret
- Aktuelle eller tidligere benigne eller maligne levertumorer
- Udiagnosticeret vaginal blødning
- Migræne i anamnesen med fokale neurologiske symptomer
- Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer eller et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vurdering og undersøgelse forud for start på kombinerede orale præventionsmidler

Før start på eller genoptagelse af behandling med orale præventionsmidler skal der indhentes en komplet personlig og familiemæssig anamnese og foretages en helbredsundersøgelse i overensstemmelse med kontraindikationer (se afsnit 4.3) og advarsler (se "Advarsler" i dette afsnit). Dette bør gentages mindst en gang om året, så længe der anvendes orale præventionsmidler. Jævnlig lægelige vurderinger er også vigtige, idet kontraindikationerne (f.eks. forbigående cerebral iskæmi) eller risikofaktorerne (f.eks. arvelig forekomst af venøs eller arteriel trombose) kan forekomme for første gang under anvendelse af oral prævention. Hyppigheden og arten af disse vurderinger skal tilpasses til den enkelte kvinde, men de bør generelt omfatte speciel henvisning til blodtryk, bryster, abdomen og abdominale organer, herunder cervikal cytologi og relevante laboratorieanalyser.

Advarsler

Kvinden bør vejledes om, at p-piller ikke beskytter mod HIV-infektioner (AIDS) eller andre seksuelt overførte sygdomme (SOS). Hvis der er risiko for SOS/HIV, anbefales korrekt og vedvarende anvendelse af kondomer, enten alene eller sammen med en anden præventionsmetode.

Cigaretrykning øger risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger af orale præventionsmidler. Risikoen øges med alderen og omfanget af rygningen og er særlig markant hos kvinder over 35 år. Alle kvinder, der anvender orale præventionsmidler bør kraftigt opfordres til ikke at ryge. Andre præventionsmidler bør overvejes for de kvinder over 35 år, som ryger.

Dersom en af nedennævnte risikofaktorer er til stede hos en enkelt kvinde, skal fordelene ved anvendelse af orale kombinationspræventionsmidler vægtes imod de mulige risici i hvert enkelt tilfælde og drøftes med kvinden, før der indledes behandling med kombinationspræventionsmiddel. I tilfælde af forværring, udvidelse eller første forekomst af nogen af disse lidelser eller risikofaktorer skal kvinden tilrådes at kontakte sin læge. Lægen skal derefter beslutte, om anvendelse af oral prævention skal seponeres.

1. Kredsløbslidelser

Epidemiologiske forsøg tyder på en forbindelse mellem anvendelsen af oral prævention og en øget risiko for arteriel og venøs trombose og tromboemboliske lidelser som myokardieinfarkt, apopleksi, dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli.

Behandlingen skal seponeres, dersom der opstår symptomer, der tyder på overhængende komplikationer: alvorlig, unormal hovedpine, synsforstyrrelser, forhøjet blodtryk, kliniske tegn på dyb venetrombose eller lungeemboli.

Venøs tromboemboli (VTE), der viser sig som dyb venetrombose og/eller lungeemboli, kan forekomme i forbindelse med ethvert oralt præventionsmiddel. Den omtrentlige forekomst af VTE hos brugere af orale præventionsmidler med et lavt indhold af østrogen (under 50 mikrogram etinylestradiol) er op til 4/10.000 kvindeår sammenlignet med 0,5-1/10.000 kvindeår hos ikke-brugere. Forekomsten af VTE under anvendelse af oral prævention er dog meget lavere end forekomsten i forbindelse med graviditet (dvs. 6/10.000 kvindeår).

Trombose i andre blodkar er yderst sjældent rapporteret, dvs. hepatiske, mesenteriske, renale eller retinale vener og arterier hos brugere af oral prævention. Der er ingen konsensus med hensyn til, om forekomsten af disse hændelser har forbindelse til anvendelsen af oral prævention.

Risikoen for at udvikle tromboemboli (venøs og/eller arteriel) øges med:

- Alder.
- Rygning (kvinder over 35 bør advares mod at ryge, hvis de ønsker at anvende oral kombinationsprævention).
- Arvelig disposition (dvs. venøs eller arteriel tromboemboli hos en søskend eller forælder i relativt ung alder). Dersom der foreligger mistanke om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist, før der træffes beslutning om anvendelse af oral prævention.

- Obesitas (body mass index (bmi) over 30 kg/m²).
- Dyslipoproteinæmi.
- Hypertension.x
- Valvulær lidelse
- Atrieflimmer.
- Øget immobilisering, større kirurgisk indgreb, ethvert indgreb på benene eller større traume. I sådanne tilfælde anbefales det at seponere behandlingen med oral prævention (i tilfælde af elektiv kirurgi mindst 4 uger før operationen) og ikke genoptage behandlingen før to uger efter komplet rehabilitering.

Der er ingen konsensus vedrørende varikøse veners og overfladisk tromboflebitis' eventuelle rolle i forbindelse med varikøse vener og overfladisk venøs tromboemboli.

Den øgede risiko for tromboemboli i puerperium skal tages i betragtning (for yderligere oplysninger - se afsnit 4.6.).

Andre medicinske tilstande, der har været forbundet med kredsløbsproblemer, herunder diabetes mellitus, systemisk lupus erytematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (f.eks. Crohns sygdom eller colitis ulcerosa) og seglcelleanæmi.

En øget frekvens eller grad af migræne under anvendelse af oral prævention (som kan være prodrom for en cerebrovaskulær blødning) kan føre til overvejelse af umiddelbar seponering af oral prævention.

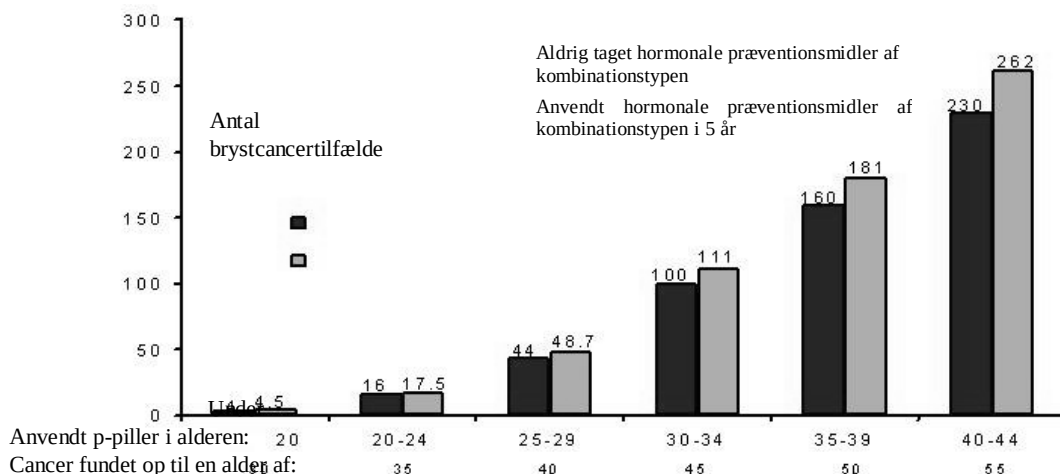
Biokemiske faktorer, som kan være tegn på arvelig disposition eller erhvervet disposition for vene- eller arterietrombose, så som aktiveret C-protein (APC-) resistens, hyperhomocysteinæmia, antitrombin-III mangel, C-protein mangel, S-protein mangel, antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupus-antikoagulant).

2. Tumorer:

I visse epidemiologiske forsøg er der rapporteret en øget risiko for cervikal cancer hos langtidsbrugere af oral prævention, men det er stadig ikke klart, i hvor høj grad dette resultat kan være påvirket af virkninger af seksuel adfærd og andre faktorer, så som humant papilloma-virus (HPV).

En meta-analyse fra 54 epidemiologiske undersøgelser har vist, at kvinder, der anvender oral prævention af kombinationstypen har en let forøget risiko (RR=1.24) for at få diagnosticeret brystcancer. Den forhøjede risiko mindskedes gradvist i løbet af 10 år efter ophør med brug af oral prævention. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal af brystcancer-diagnoser hos aktuelle og tidligere brugere af oral prævention lille i forhold til risikoen for brystcancer i deres samlede levetid.

Skønnet kumulativt antal brystcancertilfælde pr.10.000 kvinder diagnosticeret efter 5 års anvendelse og op til 10 år efter seponering af hormonale præventionsmidler af kombinationstypen sammenlignet med antal brystcancertilfælde diagnosticeret pr.10.000 kvinder, der aldrig har anvendt hormonale præventionsmidler af kombinationstypen.



Estimated cumulative no. etc.: Skønnet kumulativt antal brystcancertilfælde pr.10.000 kvinder diagnosticeret efter 5 års anvendelse og op til 10 år efter seponering af hormonale præventionsmidler af kombinationstypen sammenlignet med antal brystcancertilfælde diagnosticeret pr.10.000 kvinder, der aldrig har anvendt hormonale præventionsmidler af kombinationstypen.

No. of breast cancers: Antal brystcancertilfælde

Never took COCs: Aldrig taget hormonale præventionsmidler af kombinationstypen

Use COCs for 5 years: Anvendt hormonale præventionsmidler af kombinationstypen i 5 år

Took the pill at these ages: Anvendt p-piller i alderen: under 20

Cancer found up to the age of: Cancer fundet op til en alder af:

Disse undersøgelser beviser intet vedrørende kausale sammenhænge. Det observerede mønster af en øget risiko kan være forårsaget af en tidligere diagnosticering af brystcancer hos brugere af oral prævention, de biologiske virkninger af oral prævention eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos brugere af oral prævention tenderer i retning af at være mindre klinisk avancerede end de cancertilfælde, der blev diagnosticeret hos ikke-brugere.

Der er indberettet godartede og ondartede levertumorer hos brugere af orale præventionsmidler af kombinationstypen. Disse tumorer har i isolerede tilfælde ført til livstruende intra-abdominale blødninger. En levertumor skal tages i betragtning som en differentialdiagnosen, hvis der forekommer alvorlige smerter i det øvre abdomen, hvis der forekommer hepatomegali eller hvis der er tegn på intra-abdominal blødning hos kvinder, der anvender oral prævention.

3. Andre forhold

Kvinder med hypertriglyceridæmi eller som har det i familiens sygehistorie, kan være udsat for øget risiko for pankreatitis ved anvendelse af orale præventionsmidler.

Ved akut eller kronisk nedsat leverfunktion bør præparatet seponeres, indtil leverfunktionsværdierne vender tilbage til normalen. Steroide hormoner kan metaboliseres dårligt hos patienter med nyreinsufficiens.

Kvinder med hyperlipidæmi bør monitoreres nøje, hvis de vælger at anvende p-piller.

Selv om mindre stigninger i blodtrykket er rapporteret hos mange kvinder, der anvender p-piller, er klinisk væsentlige blodtrykstigninger sjældne. Hvis der udvikler sig vedvarende klinisk hypertension under

behandling med orale præventionsmidler, bør disse seponeres, og hypertensionen behandles. Det orale præventionsmiddel kan genoptages, hvis det er aktuelt, når normotensive værdier er opnået med antihypertensiv behandling.

Det er rapporteret, at følgende tilstande kan forekomme eller blive forværret ved såvel graviditet som anvendelse af orale præventionsmidler, men evidensen af en forbindelse med anvendelse af orale præventionsmidler er ikke sikker. Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med cholestasis; udvikling af galdesten; porfyri; systemisk erytematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenham's chorea; herpes gestationis; nedsat hørelse som følge af otosklerose.

Orale præventionsmidler kan påvirke den perifere insulinresistens og glukosetolerancen. Diabetikere bør derfor nøje monitoreres under anvendelse af orale præventionsmidler.

Rigevidon indeholder laktose og sakkarose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galaktoseintolerance, Lapp laktasedefekt eller dårlig absorption af glukose-galaktose eller med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerance bør ikke indtage dette lægemiddel.

Crohn's sygdom og colitis ulcerosa har været tilskrevet anvendelse af orale præventionsmidler af kombinationstypen.

Chloasma kan sommetider forekomme, specielt hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med tendens til chloasma bør undgå eksponering for sollys eller ultraviolet stråling, når de anvender orale præventionsmidler.

Øjenlæsioner

Der har været kliniske rapporter om retinal-thrombose ved anvendelse af orale præventionsmidler. Orale præventionsmidler bør seponeres, dersom der forekommer uforklarligt delvist eller helt tab af synet, eksoftalmus eller diplopia, papilødem eller retinale vaskulære læsioner.

Kvinder, der bliver alvorligt deprimerede under anvendelse af p-piller, bør ophøre med pillerne og tilrådes at anvende en anden præventionsmetode, mens de søger at finde frem til, om symptomerne skyldes p-pillepræparatet. Kvinder, der tidligere har lidt af depression, bør nøje monitoreres og skal ophøre med anvendelsen af p-pillepræparater, hvis depressionssymptomerne vender tilbage.

Helsekostpræparater, der indeholder prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) bør ikke indtages samtidigt med Rigevidon på grund af risikoen for mindskede plasmakoncentrationer og reduceret virkning af Rigevidon (se afsnit 4.5).

Reduceret effektivitet

Effekten af p-piller kan reduceres i tilfælde af oversprungne tabletter, opkastning (se afsnit 4.2) eller samtidig indtagelse af andre lægemidler (se afsnit 4.5).

Reduceret cykluskontrol

Ved alle orale præventionsmidler af kombinationstypen kan der forekomme uregelmæssige blødninger (pletblødning og gennembrudsblødning), især i de første måneder. Derfor bør evaluering af eventuelle uregelmæssige blødninger tages i betragtning efter en tilvænningsperiode på cirka 3 cyklusser.

Hvis de uregelmæssige blødninger fortsætter eller forekommer tidligere regelmæssige cykler, bør man tage højde for non-hormonale årsager og egnede diagnostiske foranstaltninger er indiceret for at udelukke maligne forekomster eller graviditet. Hvis non-hormonale årsager er udelukket, kan det være nødvendigt at overveje p-piller, med et større hormonindhold.

Sommetider vil der slet ikke forekomme nogen pauseblødning under den tabletfrie periode. Hvis pillerne er blevet taget i overensstemmelse med vejledningen, som er beskrevet i afsnit 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Men hvis p-pillerne ikke er blevet taget i overensstemmelse med vejledningen forud for

den første udeblevne ophørsblødning, eller hvis to ophørsblødninger er udeblevet, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med p-pillerne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemedelinteraktioner, der medfører en øget udskillelse af kønshormoner, kan medføre gennembrudsblødning og svigt af præventionsmidlet. Dette er påvist ved hydantoiner (f.eks. fenytoin, barbiturater, primidon, carbamazepin og rifampicin). Andre aktive stoffer, der mistænkes at have kapacitet til at reducere effekten af orale præventionsmidler, omfatter oxcarbazepin, topiramat og griseofulvin. Virkningsmekanismen lader til at være baseret på, at leverenzymet påfører disse aktive lægemidlers egenskaber. Maksimal enzympåvirkning ses generelt ikke før 2-3 uger efter påbegyndt behandling, men varer ved i mindst 4 uger efter ophør med behandlingen. Præventionssvigt er også rapporteret ved antibiotika, så som ampicillin og tetracycliner, selv om virkningsmekanismen ikke er klar.

For korttidsbrug af ethvert af disse enzym-inducerende aktive stoffer anbefales supplerende anvendelse af barrieremetoder fra tidspunktet for påbegyndelse af det samtidige aktive lægemiddel, under behandlingen og i 4 uger efter behandlingens ophør. Kvinder, der korttidsbehandles med disse antibiotika, skal midlertidigt anvende en barrieremethode samtidigt med p-pillen, dvs. i den periode, hvor der samtidig indtages andre aktive lægemidler, og i 7 dage efter ophør med indtagelse af dette aktive stof. Hvis disse ekstra foranstaltninger overlapper afslutningen af den pakningen, skal den næste pakning påbegyndes uden pause. I så fald bør der ikke forventes nogen pauseblødning før afslutningen af den anden pakning. Hvis patienten ikke får nogen pauseblødning efter den anden pakning, bør kun vende tilbage til sin læge for at udelukke muligheden for graviditet.

For langtidsbrugere af disse lægemidler bør anvendelse af andre præventionsmidler tilrådes.

Hypericum perforatum (Prikbladet perikum)

Helsekostpræparatet prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) bør ikke indtages samtidigt med dette lægemiddel, da det muligvis kan medføre tab af den præventive effekt. Gennembrudsblødning og utilsigtede graviditeter er rapporteret. Dette skyldes, at perikum påfører lægemiddelnedbrydende enzymer. Den påførte effekt kan vedvare i mindst 2 uger efter ophør med behandlingen med perikum.

Samtidig anvendelse af ritonavir kan også påføre leverenzymerne med en tilsvarende negativ effekt på præventionens effekt.

Rigevidon kan øge plasmakoncentrationen af cyclosporin og diazepam (og andre benzodiazepiner, som er hydroxyleret), muligvis via hæmning af eliminationen via leveren.

Rigevidon kan øge biotilgængeligheden af imipramin, hvilket medfører øget risiko for toksicitet.

Laboratorietests

Anvendelse af præventionssteroider kan påvirke resultaterne af visse laboratorieprøver, herunder biokemiske parametre for lever-, skjoldbrusk-, binyre- og nyre-funktion; plasmaniveauer for (transport)-proteiner, f.eks. corticosteroid-bindende globulin og lipid/lipoproteinfraktioner; parametre for kulhydratstofskifte og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne forbliver i reglen inden for de normale laboratoriereferenceområder.

Ordineringsinformationen for samtidigt indgivne lægemidler bør kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

4.6 Graviditet og amning

Rigevidon er ikke indiceret under graviditet. Hvis der forekommer graviditet under behandling med Rigevidon, bør behandlingen omgående seponeres.

Klinisk viser data vedrørende et begrænset antal eksponerede graviditeter ingen bivirkninger af levonorgestrel alene på fosteret.

Resultaterne af de fleste epidemiologiske undersøgelser til dato viser hverken øget risiko for fødselsskader på børn født af kvinder, der tog p-piller før graviditeten eller nogen teratogene eller føtotoksiske virkninger i tilfælde af utilsigtet føtal eksponering for kombinationer af østrogener og progestagener.

Amning kan påvirkes af kombinationshormonale præventionsmidler, da de kan reducere mængden og ændre sammensætningen af modermælken. Anvendelse af orale præventionsmidler kan derfor generelt ikke anbefales, før den ammende moder har vænnet barnet helt fra. Mindre mængder kontraceptionelle steroider og/eller disses metabolitter kan udskilles i modermælk.

4.7 Virkninger på evnen til at føre bil eller betjene maskiner

Rigevidon har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner:

4.8 Bivirkninger

Relativt sjældne, men alvorlige hændelser, som kræver seponering af behandlingen:

- arterielle tromboemboli-lidelser (specielt myocardiinfarkt, cerebrovaskulære lidelser)
- venøs tromboemboli-lidelse (flebitis, lungeemboli)
- arteriel hypertension, coronarpatier
- hyperlipidæmi (hypertriglyceridæmi og/eller hyperkolesterolæmi), diabetes
- alvorlig mastodyn, godartet mastopati
- hypofyseadenom med prolaktinom (sjældent ledsaget af galaktorré)
- alvorlig, abnorm hovedpine, migræne, svimmelhed, synsforstyrrelser
- forværring af epilepsi
- leveradenom, kolestatisk gulsot
- chloasma

Hyppigere, men mindre hændelser, som i reglen ikke kræver seponering af behandlingen, men hvor skift til et andet oralt præventionsmiddel af kombinationstypen kan overvejes:

- kvalme, lettere hovedpine, vægtforøgelse, irritabilitet, tung fornemmelse i benene
- brystømhed, pletblødning, oligomenorré, amenorré, ændringer i libido
- øjenirritation ved anvendelse af kontaktlinser.

Sjældent:

- acne, seborré, hypertrikose
- depressioner,
- opkastninger,
- allergiske reaktioner.

Andet: cholelithiasis.

Effekt ved behandlingsophør:

- postterapeutisk amenorré.

Amenorré med anovulation (hyppigere hos kvinder med uregelmæssige cykler i anamnesen) kan observeres ved behandlingsophør. Forsvinder i reglen spontant. Hvis dette er af længere varighed, bør der undersøges for hypofyselidelser, før der ordineres yderligere.

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet nogen alvorlige, skadelige effekter i tilfælde af overdosering. Symptomer, der kan forekomme i forbindelse med overdosering: Kvalme, opkastning – hos unge piger – let vaginal blødning. Der findes ingen antidot, og yderligere behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og østrogener, faste kombinationer
ATC-kode: G 03 AA 07

Rigevidons antikonceptionelle virkning er baseret på interaktion mellem forskellige faktorer, hvoraf de vigtigste er hæmning af ægløsningen og ændringer i den cervikale slimhinde.

Pearl Index (antallet af graviditeter/100 kvindeår) for lavdosis monofasiske orale præventionsmidler af kombinationstypen indeholdende 0,15 mg levonorgestrel og 0,03 mg etinylestradiol, er 0,1 (metodesvigt).

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Levonorgestrel

Absorption:

Levonorgestrel absorberes hurtigt og komplet efter oral indgivelse af Rigevidon. Biotilgængeligheden er cirka 100%, og levonorgestrel er ikke underkastet first-pass-metabolisme.

Distribution:

Levonorgestrel er i vidt omfang bundet til albumin og SHBG (Sex Hormon Binding Globulin – kønshormonbindende globulin) i plasma.

Nedbrydning:

Metabolisme sker hovedsagelig ved nedbrydning af $\Delta 4$ -3-oxo-gruppen og hydroxylering i positionerne 2 α , 1 β og 16 β efterfulgt af konjugation. Hovedparten af de metabolitter, der cirkulerer i blodet, er sulfater af 3 α , 5 β -tetrahydro-levonorgestrel, mens udskillelsen hovedsagelig finder sted som glucuronider. Noget af det oprindelige levonorgestrel cirkulerer også som 17 β -sulfat. Metabolsk clearance er underkastet markant inter-individuel variation, som delvist kan forklare den brede variation i koncentrationen af levonorgestrel, der observeres blandt patienterne.

Elimination:

Levonorgestrel elimineres med en gennemsnitlig halveringstid på 36 timer ved steady state. Levonorgestrel og dets metabolitter udskilles primært i urinen (40% til –68%) og cirka 16% til –48% udskilles i fæces.

Etinylestradiol

Absorption:

Etinylestradiol absorberes hurtigt og komplet, og højeste plasmaniveauer nås efter 1,5 time. Efter præsystemisk konjugation og first-pass-metabolisme er den absolutte biotilgængelighed 60%. Området under kurven og $C_{\max}$ kan forventes at stige lidt med tiden.

Distribution:

Etinylestradiol er 98,8% bundet til plasmaproteiner, næsten helt til albumin.^e

Nedbrydning:

Etinylestradiol underkastes præsystemisk konjugation både i tyndtarmens slimhinde og i leveren. Hydrolyse af de direkte konjugater af etinylestradiol ved hjælp af tarmfloraen giver etinylestradiol, som kan reabsorberes, og dermed danne en enterohepatisk cirkulation. Den primære vej for etinylestradiols metabolisme er cytochrome P-450-formidlet hydroxylering, hvor de primære metabolitter er 2-OH-Etinylestradiol og 2-metoxi-Etinylestradiol. 2-OH-Etinylestradiol metaboliseres yderligere til kemisk reaktive metabolitter.

Elimination:

Etinylestradiol forsvinder fra plasma med en halveringstid på cirka 29 timer (26-33 timer), plasma-clearance varierer fra 10 til 30 l/time. Udskillelse af konjugaterne af etinylestradiol og dets metabolitter sker via urin og fæces. (Forhold 1:1)

5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Den akutte toksicitet for etinylestradiol og levonorgestrel er lav. På grund af markedsspecifikke forskelle har prækliniske resultater en begrænset prædiktiv værdi for anvendelse af østrogener på mennesker.

På forsøgsdyr viste østrogener en embryoletal effekt allerede ved relativt lave doser; misdannelser af urinvejen og feminisering af hanfostre. Levonorgestrel viste en viriliserende effekt på hunfostre. Reproduktionstoksikologiske undersøgelser på rotter, mus og kaniner afslørede ingen tegn på teratogenicitet ud over effekten på seksuel differentiering.

Prækliniske data baseret på konventionelle undersøgelser af gentagen dosis-toksicitet, genotoksicitet og karcinogen potentiale viste ingen specifikke humane risici ud over det, der er drøftet i andre afsnit af SPC'en.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne:

- Vandfrit kolloid silica
- Magnesiumstearat
- Talkum
- Majsstivelse
- Laktosemonohydrat

Tabletovertræk:

- sucrose
- Talkum
- Calciumkarbonat
- Titaniumdioxid (E171)
- Copovidon K90
- Makrogol 6000
- Vandfrit kolloid silica
- Povidon K30
- Karmellosenatrium

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der kræves ingen specielle opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

6.5 Emballage (art og indhold)

Aluminium-PVC/PVDC blisterpakning

Pakningsstørrelser: 1×21 og 3×21 overtrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. Indehaver af markedsføringstilladelsen

Medimpex France S.A.

1-3 rue Caumartin

75009 Paris

Frankrig

8. Markedsføringstilladelsens nummer

9. Dato for første tilladelse/fornyelse af tilladelsen

10. Dato for revision af teksten