

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN**

Lidstaat	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
België		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken			Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Griekenland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Nederland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Portugal		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg ethinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Omhulde tabletten	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE BESLUITEN VOORGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE BESLUITEN

ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN RIGEVIDON (ZIE BIJLAGE I)

Onvoldoende blootstelling aan de actieve bestanddelen van gecombineerde orale contraceptiva (COC) kan leiden tot therapeutisch falen, d.w.z. zwangerschap, wat een grote impact kan hebben op het leven van betrokkenen. Onvoldoende blootstelling zou ook kunnen leiden tot een verstoring van de cyclus en een vaker optreden van doorbraakbloedingen, die de therapietrouw kunnen benadelen en kunnen leiden tot het stoppen van de inname van COC.

Nochtans suggereert een overzicht van de literatuur dat effecten op de eierstokfunctie en het endometrium voorkomen bij doses die aanzienlijk lager zijn dan in de COC's die momenteel zijn goedgekeurd. Deze ondersteunt evenmin de zienswijze dat COC's over het algemeen een kleine therapeutische marge hebben wat betreft parameters voor werkzaamheid/veiligheid. Bovendien werd een hoge contraceptieve werkzaamheid gezien met lagere doses in producten op de markt dan de doses die werden gevonden in Rigevidon en een hoge contraceptieve werkzaamheid werd gezien in therapieën die enkel progestoëen in aanzienlijk lagere doses bevatten dan de doses die worden gevonden in COC's.

COC's vertonen over het algemeen brede variaties op het gebied van farmacokinetica. De intra-individuele en interindividuele variabiliteit in de farmacokinetica van COC's is significant. Vandaar dat er vanuit een farmacokinetisch standpunt geen bewijs is om te suggereren dat een COC zoals Rigevidon zou moeten worden gecategoriseerd als een product met een smalle therapeutische index. Dus wordt de huidige eerste vereiste voor bio-equivalentie, d.w.z. de manifestatie van bio-equivalentie tussen 80 - 125%, toepasselijk beschouwd voor Rigevidon aangezien het in voldoende mate zijn succes zal bewijzen als een in wezen gelijkaardig product wat betreft absorptiesnelheid en -vermogen.

Op basis van de bevinding dat:

- ☐ adequate contraceptieve werkzaamheid werd aangetoond bij COC's die lagere doses bevatten dan Rigevidon en bij producten die enkel progestoëen, en in lagere doses, bevatten,
- ☐ Rigevidon in sommige lidstaten op de markt werd gebracht zonder enig teken van onvoldoende werkzaamheid of veiligheid,
- ☐ ondanks brede inter- en intra-individuele variaties van steroïde plasmaconcentraties, consequent een hoge contraceptieve werkzaamheid werd aangetoond in COC's met 0,030 mg ethinylestradiol en 0,150 mg levonorgestrel,
- ☐ er weinig verband bestaat tussen steroïde plasmaconcentraties en contraceptieve werkzaamheid,
- ☐ de farmacokinetica van progestogenen en EE de veiligheidsparameters niet adequaat weerspiegelen, zoals endometriale bloeding of gebruikelijke of zeldzame bijwerkingen zoals het risico op trombo-embolische aandoeningen,
- ☐ er geen problemen op veiligheidsgebied bestaan wanneer men COC's met 0,030 mg ethinyloestradiol en 0,150 mg levonorgestrel in de categorie van medicijnen met een smalle therapeutische index plaatst,

wordt geconcludeerd dat studies omtrent bio-equivalentie met een kleinere tolerantiegrens niet bijdragen tot de mogelijkheid om gegevens omtrent veiligheid en werkzaamheid voor Rigevidon te extrapoleren. Dus wordt de huidige eerste vereiste voor bio-equivalentie, d.w.z. de manifestatie van bio-equivalentie tussen 80 - 125%, passend beschouwd voor Rigevidon.

Het CHMP heeft daarom aanbevolen dat er geen bezwaren zijn tegen het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van Rigevidon.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

voor

Rigevidon omhulde tabletten

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 29 verwijzingsverzoek inzake levonogestrel en ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen. De tekst was geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rigevidon omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 150 microgram levonogestrel en 30 microgram ethinylestradiol.
Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet

Witte, biconvexe, ronde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oraal anticonceptivum.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hoe wordt Rigevidon ingenomen ?

De tabletten moeten in de op de blisterverpakking aangegeven volgorde dagelijks om ongeveer dezelfde tijd worden ingenomen.

Gedurende 21 opeenvolgende dagen wordt één tablet per dag ingenomen. Elke volgende blisterverpakking wordt begonnen na een tabletvrije tussenpoos van 7 dagen; gedurende welke tijd gewoonlijk een onttrekkingsbloeding optreedt. Deze bloeding zal gewoonlijk beginnen op de 2e of 3e dag nadat de laatste tablet is ingenomen en is mogelijk nog niet gestopt vóór met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe begint men met Rigevidon

De afgelopen maand is geen ander hormonaal anticonceptivum gebruikt.
De vrouw dient op dag 1 van de normale cyclus (d.w.z. op de eerste dag waarop de vrouw een menstruele bloeding heeft) te beginnen met de tabletten. Het is mogelijk op dag 2-5 te beginnen met de tabletten, maar gedurende de eerste cyclus wordt geadviseerd gedurende de eerste 7 dagen gelijktijdig een barrièremethode te gebruiken.

Overschakeling van een ander hormonaal combinatiecontraceptivum (orale combinatiepil, vaginale ring of transdermale pleister):

„De vrouw dient op de dag nadat zij de laatste werkzame tablet uit haar vorige blisterverpakking met anticonceptiepillen heeft genomen (of de transdermale pleister of vaginale ring heeft verwijderd), of uiterlijk op de dag na de gebruikelijke pilvrije (of placebo-, pleistervrije- of ringvrije-) tussenpoos met haar vroegere anticonceptivum te beginnen met Rigevidon.”

Overstappen van een methode met uitsluitend progestageen (uitsluitend progestageen of minipillen, injectie, implantaat)

De vrouw kan op elke dag overstappen van pillen met uitsluitend progestageen (overschakelen van implantaat op de dag dat het implantaat wordt verwijderd of van injectie, wanneer de volgende injectie gegeven had moeten worden). In al deze gevallen dient men de vrouw te adviseren gedurende de eerst 7 dagen waarop zij tabletten inneemt een gelijktijdige barrièremethode te gebruiken.

Na abortus/miskraam in het 1^e trimester

De vrouw kan onmiddellijk beginnen met het innemen van tabletten. In dit geval is het niet noodzakelijk verdere anticonceptieve voorzorgsmaatregelen te nemen.

Na bevalling of abortus/miskraam in het 2^e trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven – zie rubriek 4.6.

Men dient de vrouw te adviseren te beginnen op dag 21-28 na bevalling of abortus/miskraam in het 2^e trimester, omdat er een verhoogd risico van trombo-embolische aandoeningen is tijdens de postpartumperiode. Wanneer zij later begint, dient men haar te adviseren gedurende de eerste 7 dagen waarop zij tabletten inneemt een gelijktijdige barrièremethode te gebruiken. Wanneer zij echter al gemeenschap heeft gehad, moet zwangerschap worden uitgesloten vóór zij begint met het innemen van tabletten, of dient zij te wachten op haar eerste menstruele bloeding.

Gemiste tabletten

Wanneer de vrouw minder dan 12 uur vergeten is een tablet in te nemen is de anticonceptiebescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de resterende tabletten dienen zoals gewoonlijk te worden ingenomen.

Wanneer de vertraging meer dan 12 uur is, is de anticonceptiebescherming mogelijk verminderd. Het omgaan met gemiste tabletten kan worden aangepakt door middel van de volgende twee basisregels:

1. Tabletten mogen nooit langer dan 7 dagen worden uitgesteld.
2. Om voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te krijgen dient men de tabletten gedurende zeven dagen achter elkaar ingenomen te hebben.

Daarom kan het volgende advies worden gegeven in de dagelijkse praktijk:

Week 1:

De vrouw dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Hierna dient zij de tabletten op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Gedurende de volgende 7 dagen dient zij gelijktijdig een barrièremethode toe te passen, bijv. een condoom. Wanneer gedurende de voorgaande 7 dagen gemeenschap heeft plaatsgevonden moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer vergeten tabletten en hoe dichter bij de gebruikelijke tablet-vrije periode dit plaatsvindt, hoe groter het risico van zwangerschap.

Week 2:

De vrouw dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Hierna dient zij de tabletten op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Op voorwaarde dat de tabletten op correcte wijze gedurende de 7 dagen vóór de vergeten tablet zijn ingenomen, is het niet noodzakelijk verdere anticonceptiemaatregelen te nemen. Wanneer dit echter niet het geval is, of wanneer men meer dan 1 tablet is vergeten, dient men de vrouw te adviseren gedurende 7 dagen een andere anticonceptiemethode toe te passen.

Week 3:

Het risico van het falen van anticonceptie dreigt door de volgende tabletvrije tussenpoos. De verminderde anticonceptiebescherming kan echter worden voorkomen door het aanpassen van de inname van tabletten. Daarom is het door het volgen van één van de volgende twee alternatieven niet noodzakelijk verdere anticonceptievoorzorgsmaatregelen te nemen, op voorwaarde dat alle tabletten correct zijn ingenomen gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de vergeten tablet. Wanneer dit niet het geval is, dient men de vrouw te adviseren de eerste van de twee alternatieven te volgen en gelijktijdig gedurende de volgende 7 dagen een andere anticonceptiemethode toe te passen.

1. De vrouw dient de laatste gemiste pil in te nemen zodra zij eraan denkt, ook al betekent dit dat zij 2 pillen tegelijk moet innemen. Daarna dient zij de tabletten op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Zij dient onmiddellijk na het innemen van de laatste pil in de huidige blisterverpakking te beginnen met de volgende blisterverpakking, d.w.z. dat er geen pilvrije pauze zal zijn tussen de blisterverpakkingen. Een onttrekkingsbloeding vóór het einde van de tweede blisterverpakking is niet waarschijnlijk, maar zij kan spotting of doorbraakbloeding opmerken op de dagen waarop zij de pil neemt.

2. Men kan de vrouw ook adviseren te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige blisterverpakking. In dit geval dient ze een pilvrije periode van maximaal 7 dagen aan te houden inclusief de dagen waarop ze vergat haar tabletten in te nemen en daarna door te gaan met de volgende blisterverpakking.

Wanneer de vrouw pillen heeft gemist en daarna gedurende de eerste, normale pilvrije tussenpoos, geen onttrekkingsbloeding krijgt, dient men te denken aan de mogelijkheid van zwangerschap.

Advies in geval van braken/diarree

Bij braken binnen 3-4 uur na het innemen van de tablet, kan absorptie mogelijk niet volledig zijn. In dit geval dient het hierboven beschreven advies met betrekking tot gemiste pillen te worden gevolgd. Diarree kan de werkzaamheid verminderen door het voorkomen van volledige absorptie. Wanneer de vrouw haar gebruikelijke manier van innemen niet wil veranderen, moet ze de vereiste extra pil(len) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe kan een menstruatie worden uitgesteld of verschoven:

Om een menstruatie uit te stellen dient de vrouw na de laatste pil in de huidige verpakking zonder tabletvrije tussenpoos door te gaan met de volgende blisterverpakking met Rigevidon. De verlenging kan zo lang worden voortgezet als men wil tot het einde van de tweede blisterverpakking. Gedurende de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting ondervinden. Regelmatig innemen van Rigevidon wordt na de gebruikelijke tussenpoos van 7 pilvrije dagen hervat.

Om haar menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan waaraan de vrouw gewend is met de huidige inname van pillen, kan men haar adviseren de komende pilvrije tussenpoos met zoveel dagen verlangen als ze wil. Hoe korter de tussenpoos, hoe hoger het risico dat zij geen doorbraakbloeding of spotting zal hebben tijdens de tweede blisterverpakking (wat ook het geval is bij het uitstellen van een menstruatie). Het is belangrijk dat wordt benadrukt dat de pilvrije tussenpoos niet verlengd mag worden.

4.3 Contra-indicaties

Combinatie-anticonceptiva mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van de hieronder vermelde condities. Wanneer zich een dergelijke omstandigheid voor het eerst voordoet tijdens het gebruik van orale anticonceptiva, moet het gebruik van orale anticonceptiva onmiddellijk worden gestopt.

- Veneuze trombo-embolie of een medische voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie (diepveneuze trombose, longembolie) al dan niet met risicofactor (zie rubriek 4.4)
- Arteriële trombo-embolie of medische voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie, met name myocardiinfarct, cerebrovasculaire aandoening (zie rubriek 4.4)
- Aanzienlijke of meerdere risicofactoren voor veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4)
- Eerdere prodromale symptomen van trombose (bijv. kortstondige cerebrale ischemie, angina pectoris)
- Zwangerschap of vermoedelijke zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Hartvaataandoeningen, d.w.z. hartziektes, valvulopathie, aritmische stoornissen
- Ernstige hypertensie
- Diabetes gecompliceerd met micro- of macro-angiopathie
- Oculaire ziekte van vasculaire origine
- Maligne borsttumoren
- Maligne endometriale tumoren of andere bekende of vermoedelijke oestrogeen-afhankelijke neoplastische aandoening
- Ernstige of recente leveraandoeningen, waarin leverfunctietests niet genormaliseerd zijn
- Huidige of eerdere benigne of maligne levertumoren
- Ongediagnosticeerde vaginale bloeding
- Migraine met focale neurologische symptomen
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beoordeling of onderzoek voorafgaand aan het starten met orale combinatie-anticonceptiva

Voorafgaand aan de start of hervatting van de behandeling met orale anticonceptiva moet een persoonlijke en familie-anamnese worden verkregen en een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, conform de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie “Waarschuwingen” in deze rubriek). Dit dient minstens één keer per jaar gedaan te worden tijdens het gebruik van orale anticonceptiva. Periodieke, medische beoordelingen zijn eveneens belangrijk daar contra-indicaties (bijv. voorbijgaande cerebrale ischemie) of risicofactoren (bijv. erfelijke veneuze of arteriële trombotische aandoeningen) voor het eerst kunnen optreden tijdens het gebruik van orale anticonceptiva. De frequentie en aard van deze beoordelingen dienen te worden afgestemd op de individuele vrouw maar dienen over het algemeen een speciale verwijzing te bevatten naar bloeddruk, borsten, buik en buikorganen, inclusief cervicale cytologie en relevante laboratoriumtests.

Waarschuwingen

Men dient vrouwen erop te wijzen dat orale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen HIV (AIDS) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA). Wanneer er risico bestaat voor SOA/HIV, is het correcte en constante gebruik van condooms aanbevolen, al dan niet alleen of met een andere anticonceptiemethode.

Het roken van sigaretten verhoogt het risico van ernstige bijwerkingen op de bloedvaten als gevolg van het gebruik van orale anticonceptiva. Dit risico neemt toe naarmate men ouder wordt en met de mate van roken en is bijzonder duidelijk bij vrouwen van boven de 35 jaar. Alle vrouwen die anticonceptiva gebruiken dient men met klem te adviseren niet te roken. Voor vrouwen van boven de 35 jaar die roken dienen andere anticonceptiemethoden te worden overwogen.

Wanneer een van de onderstaande risicofactoren aanwezig is bij een individuele vrouw, moeten in elk afzonderlijk geval de voordelen van orale anticonceptie worden afgewogen tegen mogelijke risico's en vóór begonnen wordt met orale combinatieanticonceptiva worden besproken met de vrouw. Bij verzwaring, verergering of voor het eerst optreden van een van deze condities of risicofactoren dient men de vrouw te adviseren contact op te nemen met haar arts. De arts moet dan beslissen of gestopt dient te worden met het gebruik van orale anticonceptiva.

1. Problemen met de bloedsomloop

Epidemiologische studies wijzen op een verband tussen het gebruik van orale anticonceptiva en een verhoogd risico van arteriële en veneuze trombose en trombo-embolische aandoeningen, zoals myocardinfarct, beroerte, diepveneuze trombose (DVT) en longembolie-aandoeningen.

De behandeling moet worden gestopt wanneer symptomen optreden van dreigende complicaties: ernstige abnormale hoofdpijn, zichtstoornissen, verhoogde bloeddruk, klinische tekenen van diepveneuze trombose of longembolie-aandoeningen.

Veneuze trombo-embolie (VTE), die zich openbaart als diepveneuze trombose en/of longembolie-aandoening, kunnen optreden tijdens het gebruik van elk oraal anticonceptivum. Het geschatte optreden van VTE bij gebruiksters van orale anticonceptiva met een laag oestrogeengehalte (minder dan 50 microgram ethinylestradiol) is maximaal 4/10.000 vrouwjaren in vergelijking met 0,5-1/10.000 vrouwjaren bij niet-gebruiksters. Het optreden van VTE tijdens gebruik van orale anticonceptiva is, echter, veel lager dan het optreden in verband met zwangerschap (d.w.z. 6/10.000 vrouwjaren).

Trombose in andere bloedvaten is zeer zelden gemeld, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale aderen en arteriën bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Er is geen consensus of het optreden van deze gevallen verband houdt met het gebruik van orale anticonceptiva.

Het risico van het ontwikkelen van trombo-embolie (veneuze en/of arteriële) neemt toe met:

- Leeftijd.

- Roken (vrouwen boven de 35 dienen gewaarschuwd te worden dat ze niet moeten roken wanneer zij orale combinatie-anticonceptiva willen gebruiken)
- Erfelijke aanleg (bijv. veneuze of arteriële trombo-embolie bij broers en zusters of ouders op relatief jonge leeftijd). In het geval van vermoedelijke erfelijke aanleg, dient de vrouw verwezen te worden naar een specialist, alvorens zij besluit orale anticonceptiva te gebruiken.
- Obesitas (bodymass-index hoger dan 30 kg/m²).
- Dyslipoproteïnemie.
- Hypertensie.
- Valvulaire aandoening.
- Atriale fibrillatie.
- Langdurige immobilisatie, grote chirurgische ingreep, elke chirurgische ingreep aan de benen of ernstig trauma. In dergelijke gevallen is het raadzaam te stoppen met de behandeling met orale anticonceptiva (in het geval van een electieve chirurgische ingreep tenminste 4 weken vóór de operatie) en pas 2 weken na volledige hermobilisatie te hervatten.

Er is geen consensus met betrekking tot de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij veneuze trombo-embolie.

Men dient rekening te houden met het verhoogde risico van trombo-embolie tijdens de puerperale periode (voor verdere informatie – zie rubriek 4.6).

Andere medische condities die in verband zijn gebracht met stoornissen in de bloedsomloop zijn onder meer diabetes mellitus, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chronisch inflammatoire intestinale ziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie.

Een toename van de frequentie of ernst van migraine (die prodromaal voor een cerebrovasculaire conditie kan zijn) tijdens het gebruik van orale anticonceptiva moet leiden tot het overwegen van onmiddellijk stoppen met orale anticonceptiva.

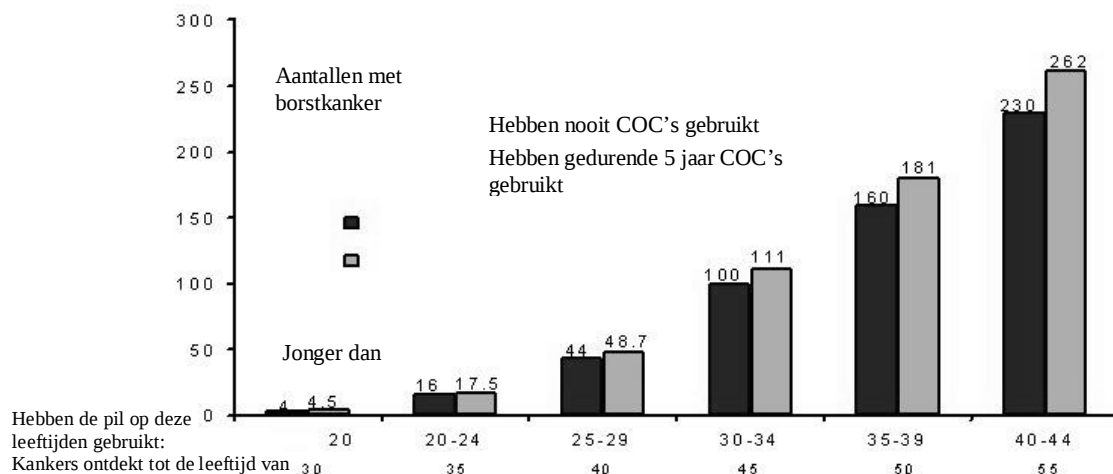
Biochemische factoren die wijzen op erfelijke of verkregen aanleg voor veneuze of arteriële trombose omvatten actieve proteïne-C (APC)-resistentie, hyperhomocysteinemie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, antifosfolipidenantilichamen (anticardiolipinenantilichamen, lupus-anticoagulans).

2. Tumoren:

In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervicaal kanker gemeld bij langdurige gebruiksters van orale contraceptiva, maar het is nog steeds niet duidelijk in welke mate deze bevinding kan zijn beïnvloed door invloeden van seksueel gedrag en andere factoren, zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft aangetoond dat vrouwen die orale combinatie-anticonceptiva gebruiken, een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) hebben gediagnosticeerd te worden met borstkanker. Dit verhoogde risico nam gedurende 10 jaar na het stoppen met orale anticonceptiva geleidelijk af. Daar borstkanker een zeldzame conditie is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is de verhoging van het aantal gediagnosticeerde gevallen van borstkanker bij huidige en eerdere gebruiksters van orale anticonceptiva laag in vergelijking tot het risico van borstkanker gedurende hun gehele leven.

Geschatte cumulatieve aantallen van borstkanker per 10.000 vrouwen die in 5 jaar gebruik en maximaal 10 jaar na het stoppen met COC's werden gediagnosticeerd, vergeleken met borstkanker gediagnosticeerd bij 10.000 vrouwen die nooit COC's hadden gebruikt.



[COC = combined oral contraceptive = oraal combinatie-anticonceptivum]

Deze onderzoeken presenteren geen bewijs voor een causale relatie. Het opgemerkte patroon van een verhoogd risico kan worden veroorzaakt door een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruikers van orale anticonceptiva, de biologische effecten van orale anticonceptiva of een combinatie van beide. De gediagnosticeerde gevallen van borstkanker bij gebruikers van orale anticonceptiva hebben een neiging klinisch minder geavanceerd te zijn in vergelijking met de gediagnosticeerde gevallen van borstkanker bij niet-gebruikers.

Bij gebruikers van orale combinatie-anticonceptiva zijn benigne en maligne levertumoren gemeld. Deze tumoren hebben in geïsoleerde gevallen geleid tot levensbedreigende, intra-abdominale bloeding. Een levertumor dient overwogen te worden als een differentiële diagnose wanneer ernstige pijn optreedt in de bovenbuik, bij hepatomegalie of wanneer er tekenen zijn van intra-abdominale bloeding bij vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken.

3. Andere condities

Vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familiegeschiedenis daarvan, kunnen bij het gebruik van orale anticonceptiva een verhoogd risico lopen van pancreatitis.

In geval van acute of chronisch falen van de leverfunctie dient gestopt te worden met het preparaat tot de leverfunctietests terugkeren naar normaal. Steroïdenhormonen worden mogelijk slecht gemetaboliseerd bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Vrouwen met hyperlipidemie dienen nauwlettend geobserveerd te worden wanneer zij ervoor kiezen anticonceptiepillen te gebruiken.

Hoewel lichte verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld bij veel vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken, zijn klinisch belangrijke verhogingen van de bloeddruk zeldzaam. Wanneer zich tijdens de behandeling met orale anticonceptie aanhoudende klinische hypertensie ontwikkelt dient deze gestopt en de hypertensie behandeld te worden. Orale anticonceptie kan indien passend worden hervat, wanneer normotensieve waarden zijn bereikt met antihypertensieve therapie.

Men heeft gemeld dat de volgende condities kunnen ontstaan of verergeren zowel tijdens zwangerschap als tijdens het gebruik van orale anticonceptiva, maar het bewijs van een verband met het gebruik van orale anticonceptiva is niet overtuigend: Geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; ontwikkeling van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies als gevolg van otosclerose.

Orale anticonceptiva kunnen invloed hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie. Diabetici dienen daarom nauwlettend gecontroleerd te worden tijdens het gebruik van orale anticonceptiva.

Rigevidon bevat lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, de Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie of met zeldzame erfelijke problemen zoals fructose-intolerantie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met het gebruik van orale combinatie-anticonceptiva.

Chloasma kan soms optreden, vooral bij vrouwen met een medische voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een aanleg voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling tijdens het gebruik van orale anticonceptiva te vermijden.

Oculaire laesies

Er zijn casusrapporten geweest van retinale trombose bij het gebruik van orale anticonceptiva. Bij partieel of volledig verlies van het gezichtsvermogen; het begin van proptose of diplopie; papiloedeem; of retinale bloedvatlaesies dient gestopt te worden met het gebruik van orale anticonceptiva.

Vrouwen die zwaar depressief worden tijdens het gebruik van anticonceptiepillen dienen te stoppen met het gebruik van de pillen en geadviseerd te worden een alternatieve anticonceptiemethode te gebruiken terwijl wordt geprobeerd te bepalen of de symptomen het gevolg zijn van de orale anticonceptiva. Vrouwen die eerder hebben geleden aan depressie moeten nauwlettend geobserveerd worden en dienen te stoppen met het gebruik van het orale anticonceptieve preparaat wanneer de depressiesymptomen terugkomen.

In verband met het risico van lagere plasmaconcentraties en minder klinische effecten van Rigevidon mogen kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten niet samen met Rigevidon worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van orale anticonceptiva kan worden verlaagd in het geval van gemiste pillen of braken (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van een ander medisch product (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij het innemen van alle orale anticonceptiva kan onregelmatige bloeding (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste paar maanden. Daarom dient de evaluatie van onregelmatige bloeding na een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli overwogen te worden.

Wanneer de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na eerdere regelmatige cycli, dient men te denken aan niet-hormonale oorzaken en zijn adequate, diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Wanneer niet-hormonale oorzaken zijn uitgesloten, dienen anticonceptiva met een hogere hormonale inhoud overwogen te worden.

Het kan soms voorkomen dat er helemaal geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de pilvrije tussenpoos. Wanneer de pillen zijn ingenomen volgens de instructies beschreven in rubriek 4.2, is het niet waarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Wanneer het orale anticonceptivum echter vóór de eerste gemiste menstruele bloeding niet volgens de instructies is ingenomen, of wanneer twee menstruele bloedingen zijn gemist, dient zwangerschap te worden uitgesloten alvorens door te gaan met het innemen van het orale anticonceptivum.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties van geneesmiddelen met als gevolg een verhoogde klaring van geslachtshormonen kunnen leiden tot doorbraakbloeding en anticonceptioneel falen. Dit is aangetoond bij hydantoïnen (bijv. fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine en rifampicine). Andere werkzame stoffen waarvan wordt vermoed dat zij in staat zijn de werkzaamheid van orale anticonceptiva te verminderen zijn onder meer oxcabazepine, topiramaat en griseofulvine. Het mechanisme van deze werking lijkt te zijn gebaseerd op het leverenzym dat eigenschappen van deze werkzame stoffen induceert. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen pas opgemerkt na 2-3 weken na het begin van de behandeling, maar kan dan aanhouden tot minstens 4 weken na beëindiging van de behandeling. Het falen van anticonceptiva is ook gemeld bij antibiotica zoals ampicilline en tetracyclines, hoewel het werkingsmechanisme niet duidelijk is.

Voor kortstondig gebruik van elk van deze enzyminducerende werkzame stoffen wordt het extra gebruik van barrièremethoden aanbevolen vanaf het moment van aanvang met de gelijktijdige werkzame stof, tijdens de behandeling en gedurende 4 weken na het stoppen met de behandeling. Vrouwen die een kortstondige behandeling krijgen met deze antibiotica moeten tijdelijk gelijktijdig met de anticonceptiepillen een barrièremethode gebruiken, d.w.z. gedurende de periode waarin gelijktijdig andere werkzame stoffen worden gebruikt en gedurende 7 dagen na het stoppen met deze werkzame stof. Wanneer deze extra voorzorgsmaatregelen langer duren dan de verpakking, dient men zonder pauze door te gaan met de volgende verpakking. In dit geval is pas aan het einde van de tweede verpakking een onttrekkingsbloeding te verwachten. Wanneer de patiënte aan het einde van de tweede verpakking geen onttrekkingsbloeding heeft, dient ze opnieuw naar haar arts te gaan om de mogelijkheid van een zwangerschap uit te sluiten.

Voor langdurige gebruiksters van deze geneesmiddelen dient het gebruik van andere anticonceptiva geadviseerd te worden.

Hypericum perforatum (sint-janskruid)

Het kruidenpreparaat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) mag niet gelijktijdig met dit geneesmiddel worden ingenomen daar dit mogelijk kan leiden tot een verlies van de werking van een anticonceptivum. Er zijn doorbraakbloeding en onbedoelde zwangerschappen gerapporteerd. Dit is het gevolg van inductie van geneesmiddel metaboliserende enzymen door sint-janskruid. Het inducerende effect kan minstens 2 weken na het stoppen met de behandeling met sint-janskruid aanhouden.

Gelijktijdig gebruik van ritonavir kan ook de leverenzymen induceren met een soortgelijk negatief effect op de werkzaamheid van anticonceptiva.

Rigevidon kan de plasmaconcentratie van ciclosporine *en* diazepam (en andere gehydroxyleerde benzodiazepines) verhogen, mogelijk door het remmen van hepatische eliminatie.

Rigevidon kan de biobeschikbaarheid van imipramine verhogen, hetgeen kan leiden tot een verhoogd toxiciteitsrisico.

Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan van invloed zijn op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, inclusief biochemische parameters voor lever, schildklier-, adrenale en nierfunctie; op de plasmaspiegels voor (transport)-proteïnen, bijv. corticosteroïden-bindende globuline en lipide/lipoproteïne fracties; op parameters voor koolhydraatmetabolisme en parameters voor coagulatie en fibrinolyse. Veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale laboratoriumreferentiebereik.

De voorschriftinformatie van gelijktijdige medicaties dient geraadpleegd te worden voor het identificeren van mogelijke interacties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Rigevidon is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Wanneer zwangerschap optreedt tijdens de medicatie met Rigevidon, dient de behandeling onmiddellijk gestopt te worden.

Klinisch wijzen gegevens over een aantal blootgestelde zwangerschappen niet op bijwerkingen van levonorgestrel alleen bij de foetus.

De resultaten van de meeste epidemiologische onderzoeken tonen geen verhoogd risico van geboortefwijkingen aan bij kinderen van vrouwen die vóór de zwangerschap anticonceptiepillen hebben gebruikt, nog enig teratogeen of foetotoxisch effect in geval van onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen.

De lactatie kan worden beïnvloed door COC's daar zij de hoeveelheid verminderen en de samenstelling van borstvoeding veranderen kunnen. Daarom kan het gebruik van orale anticonceptiva over het algemeen pas worden aanbevolen nadat de moeder volledig is gestopt met het geven van borstvoeding. Kleine hoeveelheden anticonceptiesteroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Rigevidon heeft geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Relatief zeldzame maar ernstige gebeurtenissen waarvoor de behandeling onderbroken moet worden:

- arteriële trombo-embolische aandoeningen (met name myocard-infarct, cerebrovasculaire aandoening)
- veneuze trombo-embolische aandoeningen (flebitis, longembolie)
- arteriële hypertensie, coronapatiën
- hyperlipidemie (hypertriglyceridemie en/of hypercholesterolemie), diabetes
- ernstige mastodynie, goedaardige mastopathie,
- pituitair adenoom met prolactinoom (zelden samen met galactorroe)
- ernstige, abnormale hoofdpijn, migraine, duizeligheid, gezichtsstoornissen
- verergering van epilepsie,
- leveradenoom, cholestatische geelzucht
- chloasma.

Meer frequente maar minder ernstige gebeurtenissen waarvoor de behandeling gewoonlijk niet onderbroken hoeft te worden, maar waarin een overschakeling naar een ander oraal combinatie-anticonceptivum overwogen kan worden:

- misselijkheid, milde hoofdpijn, gewichtstoename, prikkelbaarheid, een zwaar gevoel in de benen
- gevoelige borsten, spotting, oligomenorrhoea, amenorrhoea, veranderingen in libido
- oogirritatie bij het dragen van contactlenzen.

Zelden:

- acne, seborrhoea, hypertrichosis
- depressies;
- braken;
- allergische reacties.

Overige: cholelithiasis.

Effect bij beëindiging van de behandeling:

- posttherapeutische amenorrhoea.

Amenorrhoea met anovulatie (frequenter bij vrouwen met onregelmatige cycli in anamnese) kan worden opgemerkt bij het beëindigen van de behandeling. Het verdwijnt gewoonlijk spontaan. Wanneer het van

langere duur is, dient voorafgaand aan een volgend recept onderzocht te worden op aandoeningen van de hypofyse.

4.9 Overdosering

Er zijn geen ernstige, schadelijke gevolgen gemeld na overdosering. De symptomen die kunnen optreden in verband met een overdosis zijn: Misselijkheid, braken en bij jonge meisjes een lichte vaginale bloeding. Er is geen antidotum en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestogenen en oestrogenen, vaste combinaties
ATC-code: G 03 AA 07

Het anticonceptieve effect van Rigevidon is gebaseerd op interactie tussen diverse factoren, waarvan de belangrijkste de remming van ovulatie en veranderingen in cervicale uitscheiding zijn.

De Pearl Index (aantal zwangerschappen/100 vrouwjaren) voor orale monofase combinatie-anticonceptiva in lage doses die 0,15 mg levonorgestrel en 0,03 mg ethinylestradiol bevatten is 0,1 (falen van methode).

5.2. Farmacokinetische gegevens

Levonorgestrel

Absorptie:

Levonorgestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening van Rigevidon. De biobeschikbaarheid is circa 100% en levonorgestrel is niet onderhevig aan first-pass-metabolisme.

Distributie:

Levonorgestrel wordt in grote mate gebonden aan albumine en SHBG (Geslachtshormoonbindende globuline) in plasma.

Metabolisme:

Metabolisme treedt voornamelijk op door reductie van de $\Delta 4$ -3-oxo-groep en hydroxylering op de posities 2 α , 1 β en 16 β , gevolgd door conjugatie. De meeste van de in het bloed circulerende metabolieten zijn sulfaten van 3 α , 5 β -tetrahydro-levonorgestrel, terwijl de uitscheiding voornamelijk plaatsvindt in de vorm van glucuroniden. Een deel van de oorspronkelijke levonorgestrel circuleert ook als 17 β -sulfaat. Metabole klaring is onderworpen aan duidelijke inter-individuele variatie die ten dele de grote opgemerkte verscheidenheid in concentraties van levonorgestrel bij patiënten kan verklaren.

Eliminatie:

Levonorgestrel wordt geëlimineerd met een gemiddelde $T_{1/2}$ van ongeveer 36 uur in steady-state. Levonorgestrel en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de urine (40% -68%) en ongeveer 16%-48% wordt uitgescheiden in de feces.

Ethinylestradiol

Absorptie:

Ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd, en piekplasmaspiegels worden na 1,5 uur bereikt. Na presystemische conjugatie en first-pass-metabolisme, is de absolute biobeschikbaarheid 60%. Het gebied onder de curve (AUC) en C_{max} kunnen na verloop van tijd naar verwachting iets hoger zijn.

Distributie:

Ethinylestradiol wordt tot 98,8% gebonden aan plasmaproteïnen, bijna volledig aan albumine.

Metabolisme:

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie zowel in de mucosa in de dunne darm als in de lever. Hydrolyse van de directe conjugaten van ethinylestradiol door de intestinale flora produceert ethinylestradiol, hetgeen opnieuw geabsorbeerd kan worden, waarbij een enterohepatische circulatie wordt gecreëerd. De primaire route van ethinylestradiolmetabolisme is cytochroom P-450-gemedieerde hydroxylering waarbij de primaire metabolieten 2-OH-ethinylestradiol en 2-methoxy-ethinylestradiol zijn. 2-OH-ethinylestradiol wordt verder gemetaboliseerd tot chemisch reactieve metabolieten.

Eliminatie:

Ethinylestradiol verdwijnt uit plasma met een $T_{1/2}$ van ongeveer 29 uur (26-33 uur), plasmaklaring varieert van 10-30 l/uur. De excretie van conjugaten van ethinylestradiol en zijn metabolieten vindt plaats via urine and feces. (ratio 1:1)

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit van ethinylestradiol en levonorgestrel is laag. In verband met gemarkeerde verschillen in soorten bezitten preklinische resultaten een beperkte predictieve waarde voor de toepassing van oestrogenen bij mensen.

Bij experimentele dieren toonden oestrogenen reeds een dodelijk effect op embryo's bij relatief lage doses; misvormingen van het urogenitale kanaal en feminisatie van mannelijke foetussen werden opgemerkt. Levonorgestrel toonde een viriliserend effect bij vrouwelijke foetussen. Reproductietoxicologie-onderzoeken bij ratten, muizen en konijnen toonden behalve het effect op seksuele differentiatie geen aanwijzing van teratogeniciteit.

Preklinische gegevens over conventionele onderzoeken van toxiciteit door herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel onthulde geen specifieke risico's voor de mens buiten de in andere rubrieken van de SPC besproken risico's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

- Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
- magnesiumstearaat.
- talk
- maïszetmeel
- lactosemonohydraat

Coating:

- sucrose
- talk
- calciumcarbonaat
- titaandioxide (E171)
- copovidon K90
- Macrogol 6000.
- Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
- povidon K30
- carmellosenatrium

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

4 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen specifieke opslagcondities nodig.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-PVC/PVDC-blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 1×21 en 3×21 omhulde tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Medimpex France SA

1-3 rue Caumartin

75009 Parijs

Frankrijk

8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

9. Datum van eerste vergunning/hernieuwing van de vergunning

10. Datum van herziening van de tekst