

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Belgien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Danmark			Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Tyskland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Grekland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Irland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Italien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Luxemburg		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Nederländerna		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Norge		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Portugal		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Spanien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Sverige		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning
Storbritannien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinylestradiol 0,150 mg levonorgestrel	Dragerade tabletter	För oral användning

BILAGA II
EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV RIGEVIDON (SE BILAGA I)

Otillräcklig exponering för de aktiva beståndsdelarna i kombinerade orala preventivmedel (COC) kan leda till behandlingssvikt, dvs. graviditet, som har stor inverkan på den enskilda människans liv. Otillräcklig exponering kan också leda till att kontrollen av menstruationscykeln störs och att förekomsten av genombrottsblödningar ökar, vilket kan påverka effekten och leda till seponering av COC.

Vid en genomgång av facklitteraturen ser man att effekter på äggstockarnas funktion och livmoderslemhinnan kan uppstå vid doser som är avsevärt lägre än dem som finns i aktuellt godkända COC-produkter. Genomgången ger inte stöd för åsikten att dessa preventivmedel rent generellt har en snävare terapeutisk marginal sett till effekt och säkerhet. En hög kontraceptiv effekt har vidare påvisats vid lägre doser i andra saluförda produkter än de som förekommer i Rigevidon. En hög kontraceptiv effekt har också konstaterats i metoder där endast progestogen används i betydligt lägre doser än i COC-produkter.

COC-produkter uppvisar i regel stor variation i farmakokinetiken. Den intraindividuell och interindividuell variabiliteten i COC-produkters farmakokinetik är betydande. Ur farmakokinetisk synvinkel finns det därför inget som talar för att COC-produkter som Rigevidon skall klassas som en produkt med snävt terapeutiskt index. Den aktuella förutsättningen för bioekvivalens, dvs. att bioekvivalensen skall ligga inom 80-125 %, anses sålunda vara förenlig med Rigevidon, eftersom preparatet i tillräcklig grad kan uppvisa samma effekt som en i huvudsak liknande produkt när det gäller absorptionshastighet och -grad.

Följande resultat ligger till grund för slutsatserna:

- ☐ En god kontraceptiv effekt har uppvisats för orala kombinerade preventivmedel som till och med innehåller lägre doser än Rigevidon och för lågdoserade produkter som endast innehåller progestogen.
- ☐ Rigevidon har saluförts i vissa medlemsstater utan några tecken på otillräcklig effekt eller säkerhet.
- ☐ Trots stora interindividuell och intraindividuell variationer i plasmasteroidkoncentrationen uppvisas konsekvent en hög kontraceptiv effekt hos COC-produkter med 0,030 mg etinylestradiol och 0,150 mg levonorgestrel.
- ☐ Det är låg korrelation mellan plasmasteroidnivåer och kontraceptiv effekt.
- ☐ Farmakokinetiken av progestogener och etinylestradiol (EE) avspeglar inte korrekt säkerhetsparametrar som blödningar från livmoderslemhinnan eller vanliga biverkningar och heller inte sällsynta effekter som risk för tromboemboliska sjukdomar.
- ☐ Det finns inga säkerhetsfrågor som placerar COC-produkter med 0,030 mg etinylestradiol och 0,150 mg levonorgestrel i kategorin läkemedel med snävt terapeutiskt index.

Slutsatsen är att bioekvivalensundersökningar med snävare acceptansgränser inte torde förbättra underlaget för extrapolering av säkerhets- och effektdata för Rigevidon. Den aktuella förutsättningen för bioekvivalens, dvs. att påvisa bioekvivalens inom 80-125 %, anses sålunda vara lämplig för Rigevidon.

Kommittén för humanläkemedel (CHMP) förordar därför att det inte föreligger några hinder för att godkännande för försäljning av Rigevidon beviljas.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ
för

Rigevidon dragerade tabletter

Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 29 för levonorgestrel och etinylöstradiol och pseudoefedrin innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erforderligt. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rigevidon dragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 150 mikrogram levonorgestrel och 30 mikrogram etinylöstradiol.
Beträffande hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dragerad tablett
Vita, bikonvexa, runda tabletter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Peroral antikonception.

4.2 Dosering och administreringssätt

Så här tas Rigevidon

Tabletterna måste tas i den ordning som anges på blisterförpackningen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

En tablett tas dagligen i 21 på varandra följande dagar. Efter ett tablettfritt intervall på 7 dagar, under vilket en bortfallsblödning normalt inträffar, påbörjas nästa blisterförpackning. Blödningen börjar normalt den andra eller tredje dagen efter att den sista tabletten tagits och kanske inte är avslutad innan nästa blisterförpackning påbörjas.

Så här påbörjas behandling med Rigevidon

Ingen hormonell preventivmetod under den senaste månaden:
Tablettintaget ska påbörjas dag 1 i kvinnans normala menstruationscykel (dvs. den första blödningsdagen). Det går också att börja med tabletterna dag 2–5, men under den första cykeln rekommenderas samtidig användning av en barriärmetod de första 7 dagarna.

Byte från annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerade p-piller, vaginalring eller depåplåster):

Kvinnan ska börja med Rigevidon dagen efter intag av den sista tabletten med aktiv substans i den föregående blisterförpackningen med p-piller (eller dagen efter att vaginalringen eller depåplåstret togs bort), dock inte senare än dagen efter det normala tablettfria (eller placebo, plåsterfria eller ringfria) intervallet med den tidigare preventivmetoden.

Byte från en metod med endast gestagen (gestagen- eller minipiller, injektion, implantat):

Kvinnan kan byta från gestagen- eller minipiller vilken dag som helst (från implantat den dag det tas bort och från injektion vid tidpunkten för nästa injektion). I samtliga fall bör kvinnan rekommenderas att använda en samtidig barriärmetod de första 7 dagarna.

Efter abort eller missfall i den första trimestern:

Kvinnan kan påbörja tablettintaget omedelbart. Ingen ytterligare preventivmetod är nödvändig.

Efter förlossning, abort eller missfall i andra trimestern:

Ammande kvinnor – se avsnitt 4.6.

Kvinnan bör rådas att börja på dag 21–28 efter förlossning, abort eller missfall i andra trimestern, eftersom det finns en ökad risk för tromboembolisk sjukdom under post-

partumperioden. Om hon startar senare bör hon rekommenderas att samtidigt använda en barriärmetod de första 7 dagarna. Om hon redan haft samlag måste dock graviditet uteslutas innan hon påbörjar tablettintaget eller så måste hon vänta tills hon får sin första menstruation.

Glömda tabletter

Om det gått mindre än 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits är inte skyddet mot graviditet nedsatt. Kvinnan ska ta tabletten så snart hon kommer ihåg det, och återstående tabletter ska tas som vanligt.

Om det gått mer än 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits kan skyddet mot graviditet vara nedsatt. Glömda tabletter kan tas enligt följande två grundregler:

1. Tablettuppehållet får aldrig vara längre än 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att bibehålla adekvat hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln.

Tabletterna bör tas enligt följande:

Vecka 1:

Kvinnan skall ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta 2 tabletter samtidigt. Därefter ska hon fortsätta ta tabletterna på vanlig tid. Hon bör också använda en barriärmetod, t.ex. kondom, de följande 7 dagarna. Om samlag ägt rum de föregående 7 dagarna, måste eventuell graviditet övervägas. Ju fler tabletter som glöms och ju närmare det tablettfria intervallet glömskan sker, desto större är risken för graviditet.

Vecka 2:

Kvinnan skall ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta 2 tabletter samtidigt. Därefter ska hon fortsätta ta tabletterna på vanlig tid. Under förutsättning att tabletterna tagits korrekt de 7 dagar som föregått den glömda tabletten, är det inte nödvändigt att använda annan preventivmetod. Men om så inte är fallet, eller om kvinnan glömt mer än 1 tablett, bör hon rådas att använda en annan preventivmetod i 7 dagar.

Vecka 3:

Risken för uteblivet skydd mot graviditet är stor på grund av det tablettfria intervall som följer. Genom att justera tablettintaget går det att förhindra att skyddet mot graviditet minskar. Om något av följande två alternativ väljs är det inte nödvändigt att använda ytterligare preventivmetod, under förutsättning att alla tabletter har tagits på rätt sätt de 7 dagar som föregått den glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör kvinnan rådas att använda det första alternativet och samtidigt använda en annan preventivmetod de följande 7 dagarna.

1. Kvinnan skall ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta 2 tabletter samtidigt. Därefter ska hon fortsätta ta tabletterna på vanlig tid. Hon ska därefter börja med nästa blisterförpackning omedelbart efter att hon tagit den sista tabletten i den aktuella förpackningen, dvs. utan något tablettfritt intervall mellan förpackningarna. Kvinnan kommer troligen inte att få någon bortfallsblödning förrän i slutet av den andra blisterförpackningen, men viss spotting eller genombrottsblödning kan förekomma de dagar hon tar tabletter.
2. Kvinnan kan också rådas att avsluta tablettintaget från den aktuella blisterförpackningen. I sådant fall ska hon vara tablettfri i upp till 7 dagar, inklusive de dagar hon glömde ta tabletterna, och därefter fortsätta med nästa blisterförpackning.

Om kvinnan har glömt ta tabletter och inte får en genombrottsblödning under det första normala tablettfria intervallet, måste eventuell graviditet övervägas.

Råd vid kräkningar/diarré

Om kräkningar förekommer 3–4 timmar efter tablettintag, kan absorptionen vara ofullständig. I sådant fall ska rådet om glömda tabletter som beskrivs ovan följas. Diarré kan minska effekten genom att förhindra komplett absorption. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala tablettintag, måste hon ta de extra tabletter som krävs från en annan blisterförpackning.

Skjuta upp eller byta menstruationsperiod

Om kvinnan vill skjuta upp en menstruationsperiod ska hon fortsätta med nästa blisterförpackning Rigevidon när hon tagit den sista tabletten i den aktuella förpackningen, utan något tablettfritt intervall. Förlängningen kan pågå så länge hon önskar, tills den andra blisterförpackningen är slut. Under förlängningen kan kvinnan få genombrottsblödning eller spotting. Regelbundet intag av Rigevidon ska återupptas efter det normala tablettfria intervallet på 7 dagar.

Om kvinnan vill byta menstruationsdag till en annan veckodag än den aktuella, bör hon rådask att förkorta det kommande tablettfria intervallet med önskat antal dagar. Ju kortare intervall, desto större är risken att hon inte får någon bortfallsblödning. Hon kan få genombrottsblödning eller spotting under intaget av den andra blisterförpackningen (på samma sätt som när en menstruation skjuts upp). Det är viktigt att påpeka att det tablettfria intervallet inte ska överskridas.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade p-piller får inte användas vid något av de tillstånd som anges nedan. Om ett sådant tillstånd skulle inträffa för första gången under p-pilleranvändning, ska behandlingen omedelbart avbrytas.

- venös tromboembolism eller venös tromboembolism i anamnesen (djup ventrombos, lungembolism) med eller utan riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- arteriell tromboembolism eller arteriell tromboembolism i anamnesen, framförallt myokardinfarkt, cerebrovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.4)
- betydande eller multipla riskfaktorer för venös eller arteriell trombos (se avsnitt 4.4).
- tidigare prodromalsymtom på trombos (t.ex. övergående cerebral ischemi, angina pectoris).
- graviditet eller misstänkt graviditet (se avsnitt 4.6)
- kardiovaskulära sjukdomar, dvs. hjärtsjukdomar, sjukdomar i hjärtklaffarna, arytmier
- allvarlig hypertoni
- diabetes, komplicerad av mikro- eller makroangiopati
- ögonsjukdom med vaskulärt ursprung
- maligna brösttumörer
- maligna tumörer i endometriet eller annan känd eller misstänkt östrogenberoende neoplastisk sjukdom
- allvarlig eller nylig leversjukdom där leverfunktionsproverna inte är normaliserade
- aktuella eller tidigare benigna eller maligna levertumörer
- odiagnostiserad vaginalblödning
- migrän med fokala neurologiska symtom
- överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller något av hjälpämnen.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Bedömning och undersökning innan användning av kombinerade p-piller påbörjas

Innan behandlingen med p-piller påbörjas eller återupptas måste en fullständig anamnes inklusive hereditet tas och en läkarundersökning utföras i enlighet med kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna i detta avsnitt. Den bör upprepas minst en gång om året vid

användning av p-piller. Periodiskt återkommande medicinska bedömningar är också viktiga eftersom kontraindikationerna (t.ex. övergående cerebral ischemi) eller riskfaktorerna (t.ex. hereditär förekomst av venös eller arteriell trombotisk sjukdom) kan inträffa första gången vid användning av p-piller. Frekvensen och omfattningen av dessa bedömningar ska anpassas individuellt till varje kvinna, men de ska normalt omfatta blodtryck, bröst, buk och bäckenorganorgan, inklusive cervixcytologi och relevanta laboratorieprover.

Varningar

Kvinnan ska informeras om att p-piller inte skyddar mot HIV (aids) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar (STI). Om det finns risk för STI/HIV rekommenderas korrekt och konsekvent användning av kondom, ensamt eller med annan preventivmetod.

Rökning ökar risken för allvarliga kardiovaskulära biverkningar vid användning av p-piller. Risken ökar med åldern och rökningens omfattning och är speciellt uttalad hos kvinnor över 35 år. Alla kvinnor som använder p-piller bör avrådas från att röka. Andra preventivmetoder bör övervägas för kvinnor över 35 år som röker.

Om någon av riskfaktorerna nedan förekommer, måste fördelarna med kombinerade p-piller vägas mot eventuella risker i varje enskilt fall och diskuteras med kvinnan innan behandling med kombinerade p-piller påbörjas. I händelse av försämring eller debut av något av dessa tillstånd eller riskfaktorer ska kvinnan rådask att kontakta sin läkare. Läkaren ska sedan bestämma om hon måste sluta ta p-piller.

1. Cirkulationsrubbningar:

Epidemiologiska studier visar att det finns ett samband mellan användning av p-piller och ökad risk för arteriell och venös trombos och tromboemboliska sjukdomar, t.ex. hjärtinfarkt, slaganfall, djup ventrombos (DVT) och lungemboli.

Behandlingen måste upphöra om symtom som tyder på allvarliga komplikationer uppkommer: allvarlig onormal huvudvärk, synstörningar, ökat blodtryck, kliniska tecken på djup ventrombos eller lungemboli.

Venös tromboembolism (VTE), som manifesterar sig som djup ventrombos och/eller lungemboli kan uppkomma med alla kombinerade p-piller. Den ungefärliga förekomsten av VTE hos användare av p-piller med lågt östrogeninnehåll (mindre än 50 mikrogram etinylöstradiol) är upp till 4/10 000 kvinnoår jämfört med 0,5–1/10 000 kvinnoår hos icke-användare. Förekomsten av VTE vid användning av p-piller är dock mycket lägre än förekomsten i samband med graviditet (6/10 000 kvinnoår).

Trombos i andra blodkärl, t.ex. hepatiska, mesenteriella, renala eller retinala vener och artärer, har rapporterats i mycket sällsynta fall hos användare av p-piller. Det råder ingen enighet om förekomsten av dessa fall har ett samband med användningen av p-piller.

Risken för att utveckla tromboembolism (venös och/eller arteriell) ökar med:

- Ålder.
- Rökning (kvinnor över 35 år ska uppmanas att inte röka om de vill använda kombinerade p-piller).
- Hereditär predisposition (t.ex. venös eller arteriell tromboembolism hos syskon eller föräldrar i relativt unga år). Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till en specialist, innan hon beslutar om hon vill använda p-piller.
- Fetma (BMI över 30 kg/m²).
- Dyslipoproteinemi.
- Hypertoni.
- Sjukdom i hjärtklaffarna.
- Förmaksflimmer.

- Långvarig immobilisering, större operation, operationer i benen eller större trauma. I sådana fall rekommenderas att behandling med p-piller avbryts (vid elektiv kirurgi minst 4 veckor före operationen). Den bör inte återupptas förrän två veckor efter fullständig remobilisering.

Det råder ingen enighet om den eventuella roll som varicer och ytlig tromboflebit har vid venös tromboembolism.

Den ökade risken för tromboembolism under puerperiet måste beaktas (se avsnitt 4.6).

Andra medicinska tillstånd som kan kopplas till cirkulationsrubbningar är diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus (SLE), hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sickle cell anemi.

Vid ökad frekvens och svårighetsgrad av migrän (som kan var prodromal till cerebrovaskulär sjukdom) ska man överväga att omedelbart avbryta behandlingen med p-piller.

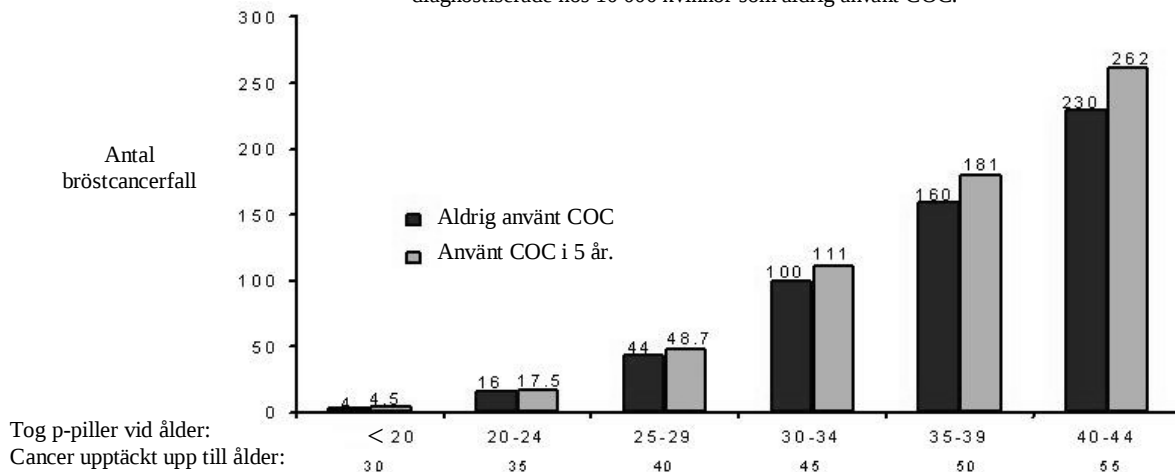
Biokemiska faktorer som indikerar arvet eller förvärvad predisposition för venös eller arteriell trombos omfattar resistens mot aktiverat protein C (APC-resistens), hyperhomocysteinemi, antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist, antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulan).

2. Tumörer:

I några epidemiologiska studier har en ökad risk för cervixcancer rapporterats vid långvarig användning av p-piller, men det är inte tillräckligt klarlagt i vilken omfattning detta resultat kan vara påverkat av effekter av sexuellt beteende och andra faktorer som humant papillom virus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier har visat att kvinnor som använder p-piller löper en något ökad relativ risk ($RR = 1,24$) att få diagnosen bröstcancer. Den ökade risken minskar gradvis under 10 år efter att användningen av p-piller upphört. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år, är ökningen av antalet diagnostiserade bröstcancerfall hos nuvarande och tidigare användare av p-piller låg jämfört med risken för bröstcancer under hela livstiden.

Uppskattat antal ackumulerade bröstcancerfall per 10 000 kvinnor diagnostiserade under 5 års användning och upp till 10 år efter utsättande av kombinerade p-piller (COC), jämfört med antalet bröstcancerfall diagnostiserade hos 10 000 kvinnor som aldrig använt COC.



Studierna ger inga bevis för att det finns ett orsakssamband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på tidig diagnos av bröstcancer hos användare av p-piller, de biologiska effekterna

av p-piller eller en kombination av båda. De diagnostiserade fallen av bröstcancer hos användare av p-piller har en tendens att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med fall som diagnostiserats hos icke-användare.

Benigna och maligna levertumörer har rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. Tumören har i några enstaka fall lett till livshotande intraabdominell blödning. Levertumör måste övervägas som differentialdiagnos vid svåra smärtor i övre delen av buken, hepatomegali eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som tar p-piller.

3. Andra sjukdomar:

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för detta, kan löpa ökad risk att drabbas av pankreatit vid användning av p-piller.

Vid akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion ska Rigevidon inte användas förrän leverfunktionstesterna åter är normala. Nedbrytning av steroidhormoner kan vara sämre hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Kvinnor med hyperlipidemi ska kontrolleras noggrant om de väljer att använda p-piller.

Även om en liten ökning av blodtrycket hos många kvinnor som tar p-piller har rapporterats, är kliniskt betydelsefulla ökningsar av blodtrycket sällsynta. Om bestående klinisk hypertoni utvecklas vid användning av p-piller, ska användningen avbrytas och hypertoni behandlas. P-pilleranvändningen kan, om det bedöms lämpligt, återupptas när kvinnans blodtryck normaliserats med antihypertensiv behandling.

Följande tillstånd har rapporterats kunna uppkomma eller förvärras både under graviditet och vid användning av p-piller, men bevisen för ett samband med användning av p-piller är ofullständiga: ikterus och/eller klåda i samband med kolestas, utveckling av gallstenar, porfyri, systemisk lupus erythematosus (SLE), hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, hörselörlust på grund av otoskleros.

P-piller kan påverka perifer insulinresistens och glukostolerans. Diabetiker bör därför övervakas noggrant vid användning av p-piller.

Rigevidon innehåller laktos och sackaros. Patienter med sällsynta genetiska problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption eller sällsynta genetiska problem med fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel.

Crohns sjukdom och ulcerös kolit och har associerats med användning av kombinerade p-piller.

Kloasma kan inträffa i enstaka fall, speciellt hos kvinnor som haft kloasma under graviditeten. Kvinnor med tendens till kloasma ska undvika exponering för solljus och ultraviolett strålning vid användning av p-piller.

Ögonskador

Fall av retinal trombos har rapporterats vid användning av p-piller. Användningen av p-piller ska avbrytas vid oförklarlig partiell eller fullständig synförlust, debut av proptos eller diplopi, papillödem eller skada i näthinnans kärl.

Kvinnor som blir svårt deprimerade vid användning av p-piller ska sluta ta dessa och rådas att använda andra preventivmetoder medan man försöker fastställa om symtomen beror på p-pillren. Kvinnor med tidigare depression ska kontrolleras noggrant och sluta använda p-piller om symtomen på depression återkommer.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas vid behandling med Rigevidon på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och nedsatt klinisk effekt av Rigevidon (se avsnitt 4.5).

Nedsatt effekt

Effekten av p-piller kan vara nedsatt vid glömda tabletter, kräkningar (se avsnitt 4.2) eller vid samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Nedsatt cykelkontroll

Alla kombinerade p-piller kan ge oregelbunden blödning, (spotting och genombrottsblödning), framförallt under de första månaderna. På grund av detta ska bedömning av oregelbunden blödning göras först efter en anpassningsperiod om cirka 3 cykler.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller uppkommer efter tidigare regelbundna blödningar, bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Om icke-hormonella orsaker är utesluta, bör en p-pillersort med högre hormonellt innehåll övervägas.

I enstaka fall kan det inträffa att bortfallsblödningen uteblir. Om p-pillren tagits i enlighet med instruktionerna i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Men om p-pillren inte tagits i enlighet med instruktionerna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar har uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter ta p-piller.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner som leder till ökad clearance av könshormoner kan leda till genombrottsblödning och utebliven preventiv effekt. En sådan effekt har fastställts för hydantoiner (t.ex. fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin och rifampicin). Andra aktiva substanser som tros kunna minska effekten av p-piller är oxkarbazepin, topiramat och griseofulvin. Verkningsmekanismen tycks vara baserad på de leverenzyminducerande egenskaperna hos dessa aktiva substanser. Maximal enzyminduktion ses normalt inte förrän efter 2–3 veckor, men kan kvarstå i minst fyra veckor efter att behandlingen upphört. Försämrad preventiv effekt har också rapporterats med antibiotika såsom ampicillin och tetracykliner, men verkningsmekanismen är okänd.

Vid kortvarig användning av dessa enzyminducerande aktiva substanser rekommenderas tillägg av en barriärmetod från den tidpunkt där intaget av den aktiva substansen påbörjas, under behandlingen och fyra veckor efter att behandlingen avslutats. Kvinnor med kortvarig behandling av ovan nämnda antibiotika måste temporärt använda en barriärmetod tillsammans med p-piller under behandlingsperioden med den aktiva substansen och sju dagar efter avslutat intag. Om användning av någon av dessa aktiva substanser pågår längre än tabletterna i en p-pillerkarta, ska nästa p-pillerförpackning påbörjas utan tablettfritt intervall. Kvinnan bör i så fall inte räkna med att få en bortfallsblödning förrän i slutet av den andra förpackningen. Om kvinnan inte får någon bortfallsblödning i slutet av den andra förpackningen, måste hon kontakta läkare för att utesluta graviditet.

Vid långvarig användning av ovan nämnda läkemedel, bör en annan preventivmetod rekommenderas.

Hypericum perforatum (Johannesört)

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte tas samtidigt med Rigevidon eftersom det eventuellt kan leda till att den preventiva effekten går förlorad. Genombrottsblödning och oplanerade graviditeter har rapporterats. Det beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzym. Den inducerande effekten kan kvarstå minst 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.

Samtidig användning av ritonavir kan också inducera leverenzymmer med en liknande negativ effekt på den preventiva effekten.

Rigevidon kan öka plasmakoncentration av ciklosporin och diazepam (och andra benzodiazepiner som är hydroxylerade), möjligen genom att hämma elimineringen i levern.

Rigevidon kan öka biotillgängligheten för imipramin vilket kan leda till en ökad risk för toxicitet.

Laboratorieanalyser

Användning av steroidhormoner kan påverka resultaten av vissa laboratorieanalyser, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåerna av (transport)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborativvärden.

Förskrivningsinformationen för samtliga läkemedel ska kontrolleras för att identifiera eventuella interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

Rigevidon är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar vid användning av Rigevidon, ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som använt Rigevidon tyder inte på att levonorgestrel haft några skadliga effekter på fostret.

Resultaten av de flesta epidemiologiska studier hittills visar varken ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som tar p-piller före graviditeten eller på någon teratogen eller fostertoxisk effekt i fall av oavsiktlig fosterexponering för kombinationer av östrogen och gestagen.

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mängden bröstmjölk och ändra dess sammansättning. Därför bör p-piller i allmänhet inte rekommenderas förrän kvinnan slutat amma. Små mängder steroidhormoner och/eller deras metaboliter kan utsöndras till bröstmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rigevidon har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Relativt sällsynta men allvarliga biverkningar som innebär att behandlingen måste avbrytas:

- arteriella tromboemboliska sjukdomar (framförallt myokardinfektion, cerebrovaskulär sjukdom)
- venösa tromboemboliska sjukdomar (tromboflebit, lungemboli)
- arteriell hypertension, koronarkärlssjukdom
- hyperlipidemi (hypertriglyceridemi och/eller hyperkolesterolemi), diabetes
- svår mastodyn, benign mastopati
- hypofysadenom med prolaktinom (i sällsynta fall tillsammans med galaktorré)
- svår, onormal huvudvärk, migrän, yrsel, synstörningar
- försämring av epilepsi
- leveradenom, kolestatisk gulsot
- kloasma.

Mer frekventa men mindre allvarliga biverkningar som normalt inte innebär att behandlingen måste avbrytas, men där byte till annat kombinerat p-piller kan övervägas:

- illamående, lätt huvudvärk, viktökning, irritabilitet, tyngdkänsla i benen
- ömhet i bröstet, spotting, oligomenorré, amenorré, förändrad sexuallust
- ögonirritation hos användare av kontaktlinser.

Sällsynta:

- akne, seborré, hypertrikos
- depressioner
- kräkningar
- allergiska reaktioner.

Övrigt: kolelitiasis.

Effekt vid upphörande med behandling:

- kvarstående amenorré

Amenorré med anovulation (vanligare hos kvinnor med oregelbundna cykler i anamnesen) kan noteras efter att användning av p-piller upphört. Amenorré försvinner normalt spontant. Om problemet kvarstår, bör en undersökning göras med avseende på hypofysstörningar, innan ytterligare förskrivning.

4.9 Överdoser

Inga allvarliga, skadliga effekter har rapporterats vid överdosering. Symtom som kan förekomma i samband med överdosering är: illamående och kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och ytterligare behandling ska vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener och östrogener, fasta kombinationer
ATC-kod: G 03 AA 07

Den preventiva effekten av Rigevidon är baserad på interaktionen mellan olika faktorer. Den viktigaste är hämning av ägglossningen och förändringar av cervixsekretet.

Pearl Index (antal graviditeter per 100 kvinnor) för kombinerade monofasiska p-piller i låg dos med 0,15 mg levonorgestrel och 0,03 mg etinylöstradiol är 0,1 (metodfel).

5.2. Farmakokinetiska uppgifter

Levonorgestrel

Absorption:

Levonorgestrel absorberas snabbt och fullständigt efter peroral administrering av Rigevidon. Biotillgängligheten är cirka 100 % och levonorgestrel genomgår inte första-passagemetabolism.

Distribution:

Levonorgestrel är till stor del bundet till albumin och SHBG (könshormonbindande globulin) i plasma.

Metabolism:

Metabolism sker i huvudsak via reduktion av delta-4-3-oxo-gruppen och hydroxylering vid positionerna 2-alfa, 1-beta, 16-beta, följt av konjugering. Majoriteten av de metaboliter som

cirkulerar i blodet är sulfater av 3-alfa, 5-beta-tetrahydrolevonorgestrel, medan utsöndringen i huvudsak sker som glukuronider. Viss del av ursprungligt levonorgestrel cirkulerar också som 17-beta-sulfat. Metabolisk clearance är föremål för tydlig inter-individuell variation som delvis kan förklara den omfattande variationen av levonorgestrelkoncentrationer som observerats bland patienter.

Eliminering:

Levonorgestrel elimineras med en genomsnittlig halveringstid ($T_{1/2}$) på cirka 36 timmar i steady state. Levonorgestrel och dess metaboliter utsöndras i huvudsak i urin (40–68 %) medan cirka 16–48 % utsöndras i faeces.

Etinylöstradiol

Absorption:

Etinylöstradiol absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmanivåer nås efter 1,5 timme. Efter presystemisk konjugering och förstapassagemetabolism är den absoluta biologiska tillgängligheten 60 %. Areal under kurvan och C_{max} kan med tiden förväntas ökat något.

Distribution:

Etinylöstradiol är till 98,8 % bundet till plasmaproteiner, nästan uteslutande albumin.

Metabolism:

Etinylöstradiol genomgår presystemisk konjugering både i tunntarmens slemhinna och i levern. Hydrolys av det primära konjugatet av etinylöstradiol via tarmfloran ger etinylöstradiol, som kan reabsorberas, och därmed skapas enterohepatisk cirkulation. Den primära metaboliseringsvägen för etinylöstradiol är cytokrom P-450-medierad hydroxylering och de primära metaboliterna är 2-OH-etinylöstradiol och 2-metoxi-etinylöstradiol. 2-OH-etinylöstradiol metaboliseras till kemiskt reaktiva metaboliter.

Elimination:

Etinylöstradiol elimineras från plasma med en halveringstid ($T_{1/2}$) på cirka 29 timmar (26–33 timmar). Plasmaclearance varierar från 10 till 30 liter/timme. Utsöndringen av konjugater av etinylöstradiol och deras metaboliter sker via urin och faeces (kvot 1:1).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten av etinylöstradiol och levonorgestrel är låg. På grund av tydliga artskillnader har prekliniska resultat ett begränsat prediktivt värde vid användning av östrogen hos människor.

I djurstudier visade östrogen embryofetal effekt redan vid relativt låga doser, missbildningar av urogenitalsystemet och feminisering av hanfoster har observerats. Levonorgestrel visade en maskuliniserande effekt på honfoster. Reproduktionstoxikologiska studier på råttor, möss och kaniner visade inga tecken på teratogenicitet, förutom effekten på sexuell differentiering.

Prekliniska data baserade på konventionella studier med avseende på allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogen potential visade ingen särskild risk för människa, annat än de som nämnts i tidigare avsnitt av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

- kiseldioxid, kolloidal vattenfri
- magnesiumstearat
- talk

- majsstärkelse
- laktosmonohydrat

Dragering:

- sackaros
- talk
- kalciumkarbonat
- titaniumdioxid (E171)
- kopovidon K90
- makrogol 6000
- kiseldioxid, kolloidal vattenfri
- povidon K30
- karmellosnatrium

6.2. Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3. Hållbarhet

4 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-PVC/PVDC-blister

Förpackningsstorlekar: 1×21 och 3×21 dragerade tabletter
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Anvisningar för användning och hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
FR-75009 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

-