

**ANEXO I**

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA,  
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE, TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN  
DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización Titular</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica:</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Bélgica		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Dinamarca	Medimpex France S.A.		Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Alemania		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Grecia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Irlanda		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Italia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Luxemburgo		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Países Bajos		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Noruega		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Portugal		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
España		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Suecia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral
Reino Unido		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg de etinilestradiol 0,150 mg de levonogestrel	Comprimidos recubiertos	Oral

**ANEXO II**  
**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE RIGEVIDON (véase Anexo I)

La exposición insuficiente a los principios activos de un anticonceptivo oral combinado (AOC) puede producir un fracaso terapéutico –un embarazo– que tiene una gran repercusión en la vida de las personas. La exposición insuficiente puede causar también una alteración del control del ciclo y aumentar la frecuencia de la menstruación irregular, afectando en ocasiones al cumplimiento del tratamiento y haciendo que se interrumpa el uso de AOC.

Sin embargo, una revisión de la literatura sugiere que los efectos en la función ovárica y en el endometrio se producen con dosis mucho menores que las encontradas en los AOC autorizados en la actualidad y no apoya la idea de que los AOC tienen, en general, un margen terapéutico estrecho en términos de parámetros de eficacia y seguridad. Además, se ha demostrado una gran eficacia anticonceptiva con dosis más pequeñas en los productos comercializados que las encontradas en Rigevidon, y también se ha demostrado una gran eficacia anticonceptiva de los métodos basados únicamente en progestógenos con dosis mucho más pequeñas que las encontradas en los AOC.

En general, los AOC varían mucho en términos de farmacocinética. La variabilidad dentro de la misma persona y entre distintas personas en la farmacocinética de los AOC es importante. De ahí que, desde un punto de vista farmacocinético, no existan evidencias que sugieran que un AOC como Rigidivon deba clasificarse dentro de la categoría de productos con un estrecho margen terapéutico. Por consiguiente, el actual requisito para la bioequivalencia,, es decir, la demostración de una bioequivalencia del 80 – 125% se considera adecuado para Rigevidon, puesto que es una prueba suficiente de que actúa como un producto básicamente equivalente en términos de velocidad y grado de absorción.

Considerando,

- que se ha demostrado una eficacia anticonceptiva adecuada con AOC que contienen incluso dosis más pequeñas que Rigevidon y con productos que sólo contienen progestógenos en dosis más pequeñas;
- que Rigevidon se comercializa desde hace tiempo en algunos Estados miembros sin que haya indicios de una eficacia o una seguridad insuficientes;
- que pese a las grandes variaciones dentro de la misma persona y entre distintas personas en las concentraciones plasmáticas de esteroides, se demuestra siempre una gran eficacia anticonceptiva de los AOC con 0,030 mg de etinilestradiol y 0,150 mg de levonorgestrel;
- que existe una débil correlación entre los niveles plasmáticos de esteroides y la eficacia anticonceptiva;
- que la farmacocinética de los progestógenos y del etinilestradiol no refleja debidamente los parámetros de seguridad, como hemorragia endometrial o acontecimientos adversos frecuentes, ni tampoco efectos menos frecuentes como riesgo de enfermedad tromboembólica;
- que no existen cuestiones relativas a la seguridad que coloquen a los AOC con 0,030 mg de etinilestradiol y 0,150 mg de levonorgestrel en la categoría de medicamentos con un margen terapéutico estrecho,

se concluye que los estudios de bioequivalencia con límites de aceptación más estrecha no contribuirían a extrapolar los datos sobre seguridad y eficacia del Rigevidon. Por consiguiente, el

actual requisito para la bioequivalencia, esto es, la demostración de una bioequivalencia del 80 – 125 %, se considera adecuado para Rigevidon.

En consecuencia, el CHMP ha recomendado que no existe ninguna objeción para conceder la autorización de comercialización a Rigevidon.

## **ANEXO III**

### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**para**

**Rigevidon comprimidos recubiertos**

**Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 29 de los medicamentos que contienen de levonogestrel y de etinilestradiol. Los textos eran correctos en ese momento.**

**Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.**

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Rigevidon comprimidos recubiertos.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 150 microgramos de levonogestrel y 30 microgramos de etinilestradiol. Los excipientes aparecen en el apartado 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimidos blancos, biconvexos y circulares.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### ¿Cómo se toma Rigevidon?

Los comprimidos se deben tomar siguiendo el orden establecido en el envase blíster, todos los días aproximadamente a la misma hora.

Se toma un comprimido al día durante 21 días consecutivos. Cada blíster posterior se empieza tras un intervalo de 7 días sin tomar comprimidos durante el cual se produce habitualmente un sangrado de retirada. Este sangrado se iniciará habitualmente en el 2º o en el 3º día tras la toma del último comprimido y puede no haber cesado antes de empezar el nuevo blíster.

#### Como empezar a tomar Rigevidon

*Cuando no se han tomado anticonceptivos hormonales previamente en el último mes:* la toma de comprimidos se debe iniciar el día 1 del ciclo normal de la mujer (es decir, el primer día que la mujer tenga sangrado menstrual). Los comprimidos se pueden empezar a tomar los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda, en los 7 primeros días, utilizar además un método de barrera.

*Cuando se cambia desde otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico):*

La mujer debe empezar a tomar Rigevidon al día siguiente de haber tomado el último comprimido activo del blíster de anticonceptivos precedente (o de retirar el anillo vaginal o el parche transdérmico); y no debe empezar después del día posterior al intervalo habitual sin comprimidos (o de placebo o sin parche o anillo) del anticonceptivo precedente.

*Cuando se cambia desde un método que sólo emplea progestágenos (anticonceptivo oral que contiene únicamente progestágenos o mini-píldora, inyección, implante)*

La mujer puede cambiar los anticonceptivos orales que contienen únicamente progestágeno por Rigevidon cualquier día (el implante se sustituye el día de su retirada; la inyección el día que tocará poner la siguiente inyección). En todos estos casos, se le debe aconsejar a la mujer que, durante los 7 primeros días que tome los comprimidos, emplee además un método de barrera.

#### Después de un aborto en el 1º trimestre

La mujer puede comenzar a tomar los comprimidos inmediatamente. En este caso, no es necesario que tome otras precauciones anticonceptivas.

*Después de un parto o de un aborto en el 2º trimestre*

En el caso de mujeres lactantes, ver el apartado 4.6.

A la mujer se le debe aconsejar que inicie el tratamiento entre el día 21 y el día 28 después del parto o del aborto en el 2º trimestre, porque existe un riesgo aumentado de trastornos tromboembólicos durante el posparto. Si inicia el tratamiento después, se le debe recomendar que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días que tome los comprimidos. Sin embargo, si ya ha mantenido relaciones sexuales, debe excluir el embarazo antes de iniciar la toma de comprimidos, o debe esperar al primer sangrado menstrual.

**Comprimidos olvidados**

Si la mujer ha olvidado tomar un comprimido y han transcurrido menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. Debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y el resto de los comprimidos los debe tomar como de costumbre.

Si el retraso excede las 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. En el manejo de los comprimidos olvidados se deben seguir las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma de comprimidos nunca se debe posponer más de 7 días.
2. Son necesarios siete días de toma ininterrumpida de comprimidos para mantener una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

Por lo tanto, en la práctica diaria se pueden dar los siguientes consejos:

*Semana 1:*

La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar 2 comprimidos al mismo tiempo. En lo sucesivo, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Durante los siguientes 7 días debe utilizar además un método de barrera, p. ej., preservativo. Si en los 7 días previos ha mantenido relaciones sexuales, la posibilidad de un embarazo se debe tener en cuenta. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca estén del periodo habitual sin comprimidos, mayor será el riesgo de embarazo.

*Semana 2:*

La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar 2 comprimidos al mismo tiempo. En lo sucesivo, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al comprimido olvidado, no es necesario tomar más precauciones anticonceptivas. Sin embargo, si éste no es el caso, o si se ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe recomendar que utilice otro método anticonceptivo durante 7 días.

*Semana 3:*

El riesgo de fracaso anticonceptivo es inminente porque a continuación viene el periodo sin comprimidos. Sin embargo, la reducción de la capacidad anticonceptiva puede evitarse ajustando la toma de comprimidos. Por lo tanto, no es necesario tomar más medidas anticonceptivas si se sigue una de las dos alternativas que proponemos a continuación, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días previos al comprimido olvidado. Si éste no es el caso, a la mujer se le debe aconsejar que siga la primera de las dos alternativas y que utilice además otro método anticonceptivo durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar 2 comprimidos al mismo tiempo. En lo sucesivo, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Empezará a tomar el siguiente blíster inmediatamente después del último comprimido del blíster actual, es decir, no habrá intervalo sin comprimidos entre los blísters. No es probable que la mujer tenga un sangrado de retirada antes del final del segundo envase, pero puede presentar spotting (manchado) o sangrado por disruptión los días que esté tomando los comprimidos.

2. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. En este caso, debe esperar un periodo de 7 días sin tomar comprimidos, incluyendo los días en que olvidó tomar los comprimidos, y en lo sucesivo continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer ha olvidado comprimidos y no aparece el sangrado de retirada en el primer periodo normal sin comprimidos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

#### **Recomendaciones en caso de vómitos/diarrea**

Si aparecen vómitos dentro de las 3-4 horas posteriores a la toma del comprimido, es posible que la absorción no haya sido completa. En este caso se deben seguir las recomendaciones anteriormente descritas en lo que respecta a comprimidos olvidados. La diarrea puede reducir la eficacia evitando una absorción completa. Si la mujer no quiere cambiar su toma habitual de comprimidos, debe obtener los comprimidos extra que precise de otro blister.

#### **Como retrasar o cambiar un sangrado menstrual:**

Para retrasar un sangrado menstrual, la mujer debe continuar tomando el siguiente blíster de Rigevidon sin periodo libre de comprimidos después de tomar el último comprimido del blíster actual. La prolongación puede mantenerse todo lo que se desee hasta el final del segundo blíster. Durante la prolongación, la mujer puede presentar sangrado por disrupción o spotting. La toma normal de Rigevidon se reanuda después del habitual periodo de 7 días sin comprimidos.

Para cambiar el sangrado menstrual a otro día de la semana distinto del que la mujer está acostumbrada con la toma actual de comprimidos, se le puede aconsejar que acorte el siguiente periodo sin comprimidos el número deseado de días. Cuanto más corto sea el descanso, mayor será el riesgo de que no presente sangrado de retirada, y puede que tenga sangrado por disrupción o spotting mientras tome los comprimidos del segundo blíster (algo que también ocurre cuando se retrasa el sangrado menstrual). Es importante destacar que el intervalo sin comprimidos no debe alargarse.

### **4.3 Contraindicaciones**

Los anticonceptivos combinados no se deben utilizar si se dan las situaciones que se mencionan a continuación. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se están tomando anticonceptivos orales, la utilización de los anticonceptivos orales se debe suspender inmediatamente:

- Tomboembolismo venoso o antecedentes médicos de tromboembolismo venoso, (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) con o sin factores de riesgo (ver apartado 4.4).
- Tromboembolismo arterial o antecedentes médicos de tromboembolismo arterial, en concreto infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ver apartado 4.4).
- Importantes o múltiples factores de riesgo de trombosis venosa o arterial (ver apartado 4.4).
- Síntomas prodrómicos de trombosis en el pasado (p. ej., isquemia cerebral transitoria, angina de pecho).
- Embarazo o sospecha de embarazo (ver apartado 4.6).
- Enfermedades cardiovasculares, p. ej., enfermedades cardíacas, valvulopatía, arritmias.
- Hipertensión grave.
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía.
- Patología ocular de origen vascular.
- Tumores malignos de mama.
- Tumores endometriales malignos u otra patología neoplásica que se sepa o se sospeche que sea estrógeno dependiente.
- Enfermedades hepáticas graves o recientes, por las que no se normalicen los análisis de función hepática.
- Tumores hepáticos benignos o malignos en la actualidad o en el pasado.
- Sangrado vaginal no filiado.
- Migraine con síntomas neurológicos focales.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Evaluación y exploración previas al inicio del tratamiento con anticonceptivos orales combinados

Antes de empezar o de reanudar el tratamiento con anticonceptivos orales, se debe recoger una historia médica personal y familiar completa y se debe realizar una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones (ver apartado 4.3) y advertencias (ver “Advertencias” en este apartado). Esto deberá repetirse al menos una vez al año mientras se tomen los anticonceptivos orales. Las evaluaciones médicas periódicas también son importantes, ya que las contraindicaciones (p. ej., la isquemia cerebral transitoria) o los factores de riesgo (p. ej., las enfermedades trombóticas venosas o arteriales hereditarias) pueden darse por primera vez durante la administración de anticonceptivos orales. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben adaptarse a cada mujer individualmente, pero en general deben incluir una mención especial a la tensión arterial, a las mamas, al abdomen y a los órganos abdominales, y una citología del cuello uterino y los análisis de laboratorio pertinentes.

##### Advertencias

A las mujeres se les debe advertir que los anticonceptivos orales no protegen contra el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual (ETS). Sin hay riesgo de ETS/VIH, se recomienda el uso correcto y constante del preservativo, ya sea solo o con otro método anticonceptivo.

Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves por la utilización de anticonceptivos orales. Este riesgo aumenta con la edad y con la intensidad del consumo de tabaco y es especialmente importante en mujeres mayores de 35 años. Se debe aconsejar enérgicamente a todas las mujeres que toman anticonceptivos orales que no fumen. En el caso de mujeres mayores de 35 años que fumen se deben considerar otros métodos anticonceptivos.

Si cualquiera de los siguientes factores de riesgo está presente en alguna mujer individual, se deben sopesar los beneficios de los anticonceptivos orales combinados y los posibles riesgos de cada caso individual y se deben comentar con la mujer antes de comenzar la anticoncepción combinada oral. A la mujer se le debe aconsejar que, en caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, se ponga en contacto con su médico. Entonces el médico deberá decidir si se debe suspender el anticonceptivo oral.

###### *1. Enfermedades circulatorias*

Los estudios epidemiológicos indican que existe una relación entre la utilización de anticonceptivos orales y un riesgo aumentado de trombosis arterial y venosa y de enfermedades tromboembólicas, como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar.

El tratamiento se debe interrumpir si aparecen síntomas que indiquen complicaciones inminentes: cefalea grave inusual, alteraciones en la visión, elevación de la tensión arterial, signos clínicos de trombosis venosa profunda o de embolismo pulmonar.

El tromboembolismo venoso (TEV), que se presenta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede aparecer durante la administración de cualquier anticonceptivo oral. La incidencia aproximada del TEV en mujeres que toman anticonceptivos orales con bajo contenido de estrógeno (menos de 50 microgramos de etinilestradiol) llega a 4/10.000 años-mujer frente a 0,5-1/10.000 años-mujer en las que no los toman. Sin embargo, la incidencia de TEV durante la utilización de anticonceptivos orales es mucho más baja que la incidencia relacionada con el embarazo (es decir, 6/10.000 años-mujer).

Se ha informado muy raramente de la aparición de trombosis en otros vasos sanguíneos en consumidoras de anticonceptivos orales, p. ej., en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas. No se

ha llegado a un consenso acerca de si la aparición de estos casos está relacionada con la utilización de anticonceptivos orales.

El riesgo de desarrollar tromboembolismo (venoso y/o arterial) aumenta con los siguientes factores:

- Edad.
- Fumar (a las mujeres mayores de 35 años se les debe advertir que no deben fumar si quieren tomar anticonceptivos orales combinados).
- Predisposición hereditaria (p. ej., tromboembolismo venoso o arterial en hermanos o progenitores a una edad relativamente temprana). En caso de que se sospeche una predisposición hereditaria, se debe remitir a la mujer a un especialista antes de que decida utilizar anticonceptivos orales.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión.
- Enfermedad valvular.
- Fibrilación auricular.
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, operación en las piernas o traumatismo importante. En estos casos se recomienda suspender el tratamiento con anticonceptivos orales (en caso de cirugía programada al menos 4 semanas antes de la intervención) y no se reanudará hasta 2 semanas después de la completa recuperación de la movilidad.

No hay consenso acerca del posible papel de las varices y de la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Debe tenerse en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolismo durante el periodo puerperal (para más información ver el apartado 4.6).

Otras enfermedades médicas que se han relacionado con enfermedades circulatorias son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

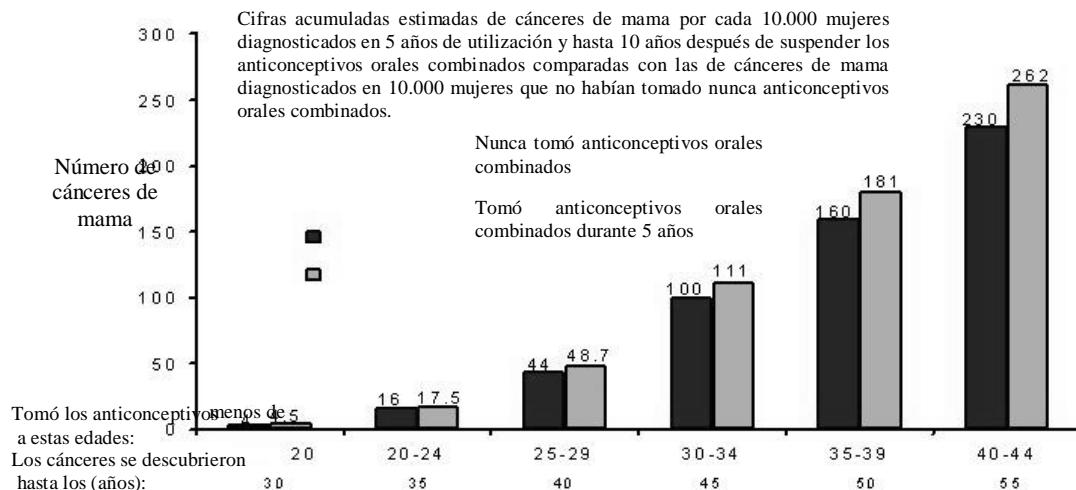
Un aumento de la frecuencia o de la gravedad de las migrañas (que puede ser sintomático del inicio de una enfermedad cerebrovascular) durante la utilización de anticonceptivos orales debe hacer que se considere la suspensión inmediata de los anticonceptivos orales.

Entre los factores bioquímicos que indican una predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis venosa o arterial están: resistencia a la proteína-C activada (PCA), hiperhomocisteinemia, déficit de antitrombina-III, déficit de proteína-C, déficit de proteína-S, anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

## 2. *Tumores:*

En algunos estudios epidemiológicos se ha encontrado un riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino en mujeres que han tomado anticonceptivos orales durante largo tiempo, pero de momento no se ha aclarado hasta qué punto este hallazgo puede verse influido por los efectos de la conducta sexual y por otros factores como el virus del papiloma human (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo (RR=1,24) levemente aumentado de ser diagnosticadas de cáncer de mama. Este riesgo aumentado disminuye gradualmente durante 10 años tras la suspensión de los anticonceptivos orales. Como el cáncer de mama es una patología rara en mujeres menores de 40 años, el aumento en el número de casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres que toman actualmente o que tomaron anticonceptivos orales es pequeño comparado con el riesgo de cáncer de mama en toda su vida.



Estos estudios no aportan pruebas de que exista una relación causal. El patrón observado de un riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de mama en las mujeres que toman anticonceptivos orales, a los efectos biológicos de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en mujeres que toman anticonceptivos orales tienden a estar menos avanzados clínicamente, comparados con los casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres que no los toman.

En consumidoras de anticonceptivos orales combinados se ha informado de la aparición de tumores hepáticos benignos y malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a sangrados intraabdominales que han puesto en peligro la vida de la paciente. En mujeres que tomen anticonceptivos orales se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor intenso en la parte alta del abdomen, en caso de hepatomegalia o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

### 3. Otras situaciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un riesgo aumentado de pancreatitis cuando toman anticonceptivos orales.

En caso de deterioro agudo o crónico de la función hepática, la utilización del medicamento debe suspenderse hasta que las pruebas de función hepática vuelvan a la normalidad. Es posible que las hormonas esteroideas se metabolicen mal en pacientes con deterioro de la función hepática.

Se debe controlar estrechamente a las mujeres con hiperlipidemia si eligen tomar anticonceptivos orales.

Aunque se ha informado de incrementos leves en la tensión arterial de muchas mujeres que tomaban anticonceptivos orales, los aumentos clínicamente significativos en la tensión arterial son raros. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante un tratamiento con anticonceptivos orales, se deben suspender y se debe tratar la hipertensión. La anticoncepción oral se puede reanudar, si resulta adecuado, cuando se haya alcanzado una tensión arterial normal con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto durante el embarazo como mientras se toman anticonceptivos orales, pero los datos que las relacionan con la toma de anticonceptivos orales no son concluyentes: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; formación de cálculos en la vesícula; porfiria; lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; perdida de audición debida a otosclerosis.

Los anticonceptivos orales pueden influir en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto se debe hacer un seguimiento estrecho de las diabéticas mientras tomen anticonceptivos orales.

Rigevidon contiene lactosa y sacarosa. Las pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa o con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con la utilización de anticonceptivos orales del tipo combinado.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen anticonceptivos orales.

#### Lesiones oculares

Existen informes de casos de trombosis retiniana en pacientes que tomaban anticonceptivos orales. El anticonceptivo oral se debe suspender si existe una pérdida de visión parcial o total sin explicación o si aparece proptosis o diplopia, papiledema o lesiones vasculares en la retina.

Las mujeres que presentan una depresión grave mientras toman anticonceptivos orales deben dejar de tomarlos y se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo alternativo mientras se intenta determinar si los síntomas se deben al anticonceptivo oral. Las mujeres que han sufrido depresión previamente se deben controlar estrechamente y se debe detener la utilización del anticonceptivo oral si los síntomas depresivos reaparecen.

Los remedios a base de hierbas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben emplearse mientras se toma Rigevidon debido al riesgo de disminución de los niveles plasmáticos y de reducción de los efectos clínicos de Rigevidon (ver apartado 4.5).

#### Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos orales puede verse reducida en caso de que se olviden comprimidos o de vómitos (ver apartado 4.2) o de administración concomitante de otros medicamentos (ver apartado 4.5).

#### Disminución del control del ciclo

Con todos los anticonceptivos orales combinados pueden aparecer sangrados irregulares (spotting, sangrado por disrupción), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, se debe considerar la evaluación de cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o si aparecen después de ciclos previamente regulares, se debe pensar en causas no hormonales y se deben tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Si se excluyen las causas no hormonales, puede que sea necesario considerar la utilización de anticonceptivos orales con un contenido hormonal más elevado.

Ocasionalmente puede que no aparezca ningún sangrado de retirada durante el periodo sin comprimidos. Si los comprimidos se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas en el apartado 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el anticonceptivo oral no se ha tomado de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado de retirada que no se ha producido, o si hay un retraso de dos sangrados de retirada, se debe excluir el embarazo antes de seguir tomando el anticonceptivo oral.

#### 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones medicamentosas que dan lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales pueden dar lugar a sangrado por disrupción y a fracaso anticonceptivo. Se ha demostrado que esto sucede con hidantoinas (p. ej., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina). Otros principios activos de los que se sospecha que tengan la capacidad de reducir la eficacia de los anticonceptivos orales son la oxcarbazepina, el topiramato y la griseofulvina. El mecanismo de acción parece basarse en las propiedades de inducción enzimática hepática de estos principios activos. La inducción enzimática máxima no se suele observar hasta 2-3 semanas después del inicio del tratamiento, pero después puede persistir durante al menos 4 semanas tras la suspensión del tratamiento. También se han informado de fracasos anticonceptivos con antibióticos como la ampicilina y las tetraciclinas, aunque este mecanismo de acción está poco claro.

En caso de utilización breve de cualquiera de estos principios activos que son inductores enzimáticos, se recomienda la utilización adicional de métodos de barrera desde el momento en que se empiece a tomar simultáneamente dicho principio activo, durante el tratamiento y durante 4 semanas tras la suspensión del tratamiento. Las mujeres que tienen un tratamiento de corta duración con estos antibióticos deben utilizar de forma temporal un método de barrera además del anticonceptivo oral, es decir, durante el periodo de tiempo en que toman otro principio activo de forma concomitante y durante 7 días después de la suspensión de este principio activo. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el final del blíster, se debe empezar el siguiente blíster sin descanso entre medias. En este caso, no se debe esperar un sangrado de retirada hasta el final del segundo blíster. Si la paciente no tiene un sangrado de retirada al final del segundo blíster, debe acudir a su médico para excluir la posibilidad de un embarazo.

En mujeres que toman estos fármacos dentro de tratamientos de larga duración, se debe recomendar la utilización de otros anticonceptivos.

#### ***Hypericum perforatum ( hierba de San Juan)***

No se deben tomar preparados de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) a la vez que este medicamento ya que esto podría dar lugar de forma potencial a una pérdida del efecto anticonceptivo. Se ha informado de sangrados por disrupción y de embarazos no deseados. Esto se debe a la inducción de enzimas que metabolizan el fármaco por parte de la hierba de San Juan. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas tras la suspensión del tratamiento con hierba de San Juan.

La utilización concomitante de ritonavir también puede inducir las enzimas hepáticas con un efecto negativo similar sobre la eficacia anticonceptiva.

Rigevidon puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina y de diazepam (y de otras benzodiacepinas que son hidroxiladas), posiblemente mediante la inhibición de su eliminación hepática.

Rigevidon puede aumentar la biodisponibilidad de imipramina, dando lugar a un aumento del riesgo de toxicidad.

#### **Pruebas de laboratorio**

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede influir en los resultados de ciertos análisis de laboratorio como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal; los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de cortisol y fracciones lipídicas o de lipoproteínas; los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinolisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango de referencia normal de los laboratorios.

Para identificar las interacciones potenciales se debe consultar la información acerca de la prescripción de medicaciones de forma concomitante.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Rigevidon no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se toma Rigevidon, el tratamiento se debe retirar inmediatamente.

Clínicamente, los datos de un número limitado de embarazos expuestos no indican ningún efecto adverso del levonorgestrel sobre el feto por sí solo.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha no muestran un riesgo aumentado de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que tomaban anticonceptivos orales antes del embarazo, ni tampoco ningún efecto teratogénico o fetotóxico en el caso de exposición inadvertida del feto a combinaciones de estrógenos y progestágenos.

La lactancia puede verse influida por los anticonceptivos orales combinados, ya que pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Por tanto, en general, la utilización de anticonceptivos orales no se puede recomendar hasta que la madre lactante haya destetado completamente al niño. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse en la leche.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

Rigevidon no ejerce ninguna influencia sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas o si la ejerce es despreciable.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### **Acontecimientos relativamente raros pero graves que requieren la interrupción del tratamiento:**

- enfermedades tromboembólicas arteriales (en concreto, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular)
- enfermedades tromboembólicas venosas (flebitis, embolismo pulmonar)
- hipertensión arterial, coronariopatías
- hiperlipidemia (hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia), diabetes
- mastodinia grave, mastopatía benigna
- adenoma hipofisario productor de prolactina o prolactinoma (raramente acompañado de galactorrea)
- cefalea grave anormal, migraña, mareo, alteraciones visuales
- empeoramiento de la epilepsia
- adenoma hepático, ictericia colestática
- cloasma.

##### **Acontecimientos más frecuentes pero menos graves que generalmente no requieren la interrupción del tratamiento pero en los cuales se puede considerar el cambiar a otro anticonceptivo oral combinado:**

- náuseas, cefalea leve, incremento de peso, irritabilidad, sensación de pesadez en las piernas
- sensibilidad mamaria, spotting, oligomenorrea, amenorrea, variaciones en la libido
- irritación ocular al utilizar lentes de contacto.

##### **Raramente:**

- acné, seborrea, hipertricosis
- depresiones
- vómitos
- reacciones alérgicas.

##### **Otras:** colelitiasis.

##### **Efectos de suspender el tratamiento:**

- amenorrea post tratamiento.

Al suspender el tratamiento se puede observar amenorrea anovulatoria (más frecuente en mujeres con antecedentes médicos de ciclos irregulares). Habitualmente desaparece de forma espontánea. Si dura más, antes de prescribir otro tratamiento debe estudiarse si existen enfermedades hipofisarias.

#### **4.9 Sobredosis**

No se ha informado de ningún efecto grave o perjudicial tras una sobredosis. Los síntomas que pueden producirse en relación con una sobredosis son: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, un sangrado vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.

Código ATC: G 03 AA 07

El efecto anticonceptivo de Rigevidon se basa en la interacción entre diversos factores, de los cuales los más importantes son la inhibición de la ovulación y las alteraciones en el moco cervical.

El Índice Pearl (número de embarazos/100 años-mujer) para anticonceptivos orales monofásicos combinados de dosis baja que contienen 0,15 mg de levonorgestrel y 0,03 mg de etinilestradiol es de 0,1 (fracaso del método).

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

##### **Levonorgestrel**

###### *Absorción:*

Tras la administración oral de Rigevidon, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad es aproximadamente del 100% y el levonorgestrel no sufre metabolismo de primer paso.

###### *Distribución:*

En el plasma, el levonorgestrel se encuentra en gran medida unido a albúmina y a SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales).

###### *Metabolismo:*

El metabolismo se realiza principalmente mediante la reducción del grupo  $\Delta 4$ -3-oxo y la hidroxilación en las posiciones  $2\alpha$ ,  $1\beta$  y  $16\beta$ , seguida de conjugación. La mayoría de los metabolitos circulantes en sangre son sulfatos del  $3\alpha$ ,  $5\beta$ -tetrahidro-levonorgestrel, mientras que la excreción se produce principalmente en forma de glucurónidos. Parte del levonorgestrel primitivo circula también como  $17\beta$ -sulfato. El aclaramiento metabólico está sujeto a importantes variaciones interindividuales lo que puede explicar en parte las grandes variaciones observadas en las concentraciones de levonorgestrel entre las pacientes.

###### *Eliminación:*

El levonorgestrel se elimina con una  $T_{1/2}$  media de aproximadamente 36 horas en el estado estacionario. El levonorgestrel y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina (40% al 68%) y aproximadamente el 16%-48% se excreta en heces.

##### **Etinilestradiol**

###### *Absorción:*

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan transcurridas 1,5 horas. Después de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso, la

biodisponibilidad absoluta es del 60%. Se puede esperar que el área bajo la curva y la  $C_{max}$  aumenten levemente a lo largo del tiempo.

*Distribución:*

El etinilestradiol está unido en un 98,8% a proteínas plasmáticas, y casi enteramente a albúmina.

*Metabolismo:*

El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. La hidrólisis de los conjugados directos de etinilestradiol por parte de la flora intestinal da lugar a etinilestradiol, que puede reabsorberse, con lo que se crea una circulación enterohepática. La vía metabólica principal del etinilestradiol es la hidroxilación mediada por el citocromo P-450, en la que los metabolitos principales son el 2-OH-etinilestradiol y el 2-metoxi-etinilestradiol. El 2-OH-etinilestradiol se metaboliza a metabolitos químicamente reactivos.

*Eliminación:*

El etinilestradiol desaparece del plasma con una  $T_{1/2}$  de aproximadamente 29 horas (26-33 horas), el aclaramiento plasmático varía entre 10-30 l/hora. La excreción de conjugados de etinilestradiol y de sus metabolitos tiene lugar a través de la orina y de las heces (proporción 1:1).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda del etinilestradiol y del levonorgestrel es baja. Debido a grandes diferencias entre las especies, los resultados preclínicos poseen un valor predictivo limitado para la aplicación de los estrógenos en humanos.

En los animales experimentales, los estrógenos presentaron un efecto embriofetal ya a dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones del tracto urogenital y feminización de los fetos masculinos. El levonorgestrel presentó un efecto virilizante en fetos femeninos. Los estudios de toxicología de la reproducción en ratas, ratones y conejos no revelaron ningún indicio de teratogenicidad aparte del efecto sobre la diferenciación sexual.

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad y potencial carcinogénico de dosis repetidas no revelaron ningún riesgo en particular para los humanos aparte de los comentados en otros apartados de este resumen de las características del producto.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

- sílice coloidal anhidra
- estearato de magnesio
- talco
- almidón de maíz
- lactosa monohidratada.

Recubrimiento:

- sacarosa
- talco
- carbonato de calcio
- dióxido de titanio (E171)
- copovidona K90
- Macrogol 6000
- sílice coloidal anhidra
- povidona K30
- carboximetilcelulosa de sodio

**6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

**6.3. Periodo de validez**

4 años.

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

**6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Blíster de aluminio-PVC/PVDC.

Tamaños de envase: 1×21 y 3×21 comprimidos recubiertos.

Possible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

**6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

**7. Titular de la autorización de comercialización**

Medimpex France SA

1-3 rue Caumartin

75009 París

Francia

**8. Número de autorización de comercialización**

**9. Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización**

**10. Fecha de la revisión del texto**

-