

## **ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES  
DU MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<b>État membre</b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>Demandeur</u></b>	<b><u>Nom de fantaisie</u></b>	<b><u>Dosage</u></b>	<b><u>Forme pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Autriche	Medimpex France S.A	Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Belgique		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Danemark			Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Allemagne		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Grèce		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Irlande		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Italie		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Luxembourg		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Pays-Bas		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Norvège		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Portugal		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Espagne		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Suède		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale
Royaume-Uni		Medimpex France S.A	Rigevidon	0,03 mg Éthinylestradiol 0,150 mg Lévonorgestrel	Comprimés enrobés	Voie orale

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉES PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DU RIGEVIDON (voir annexe I)

Une exposition inadéquate aux composants actifs d'un contraceptif oral combiné (COC) peut conduire à un échec thérapeutique (grossesse), lequel a des répercussions importantes sur la vie des personnes concernées. Une exposition inadéquate peut perturber le cycle de contrôle et augmenter la survenue des hémorragies intermenstruelles, susceptibles d'influencer l'observance et d'entraîner l'arrêt de la prise du COC.

Une revue de la littérature suggère toutefois que les effets sur la fonction ovarienne et l'endomètre apparaissent à des doses nettement plus faibles que celles présentes dans les COC actuellement approuvés, et ne confirme pas l'hypothèse selon laquelle les COC ont généralement une marge thérapeutique étroite en termes de paramètres d'efficacité/sécurité. En outre, une efficacité contraceptive élevée a été démontrée pour des produits commercialisés plus faiblement dosés que le Rigevidon, ainsi que pour des méthodes basées sur un progestatif seul, faisant appel à des doses nettement plus faibles que celles des COC.

Les COC présentent généralement une grande diversité en termes de pharmacocinétique. La variabilité intra- et interindividuelle en termes de pharmacocinétique des COC est significative. Par conséquent, sur le plan pharmacocinétique, aucune donnée n'indique qu'un COC tel que le Rigevidon doive être placé dans la catégorie des produits ayant un index thérapeutique étroit. Dès lors, la condition préalable actuellement requise pour la reconnaissance d'une bioéquivalence, à savoir pouvoir prouver une bioéquivalence comprise entre 80 et 125%, est considérée adéquate pour le Rigevidon, car ce produit mettra aisément en évidence des performances essentiellement similaires en termes de vitesse et de taux d'absorption.

Eu égard aux observations suivantes, selon lesquelles :

- ☐ Une efficacité contraceptive adéquate a été démontrée avec des COC contenant des doses même moins élevées que le Rigevidon, ainsi qu'avec des produits plus faiblement dosés basés sur un progestatif seul,
- ☐ Le Rigevidon est commercialisé dans certains États membres, sans qu'aucun problème d'efficacité ou de sécurité n'ait été signalé,
- ☐ Malgré une grande diversité inter- et intra-individuelle des concentrations plasmatiques en stéroïdes, une efficacité contraceptive élevée a été prouvée de manière systématique avec les COC contenant 0,030 mg d'éthinylestradiol et 0,150 mg de lévonorgestrel,
- ☐ La corrélation entre les taux plasmatiques en stéroïdes et l'efficacité contraceptive est faible,
- ☐ La pharmacocinétique des progestatifs et de l'EE ne reflète pas de manière fiable les paramètres de sécurité, tels que les saignements endométriaux ou les événements indésirables fréquents, ni les effets rares tels que le risque de maladie thromboembolique,
- ☐ Le classement des COC contenant 0,030 mg d'éthinylestradiol et 0,150 mg de lévonorgestrel dans la catégorie des médicaments à index thérapeutique étroit ne pose aucun problème de sécurité.

On peut en conclure que des études de bioéquivalence fondées sur des limites d'acceptation plus étroites ne permettraient pas d'extrapoler des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du Rigevidon. Par conséquent, la condition préalable actuellement requise pour la reconnaissance d'une bioéquivalence, à savoir pouvoir prouver une bioéquivalence comprise entre 80 et 125%, est considérée adéquate pour le Rigevidon.

Par conséquent, le CHMP ne formule aucune objection à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du Rigevidon.

**ANNEXE III**  
**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

**Rigevidon, comprimés enrobés**

**Note:** Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 29 des médicaments contenant de lévonorgestrel et de éthinylestradiol. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rigevidon, comprimés enrobés.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un comprimé contient 150 microgrammes de lévonorgestrel et 30 microgrammes d'éthinylestradiol.  
Pour les excipients, voir section 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé enrobé.  
Comprimés ronds, biconvexes, blancs.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications**

Contraception orale

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### **Comment prendre Rigevidon ?**

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée, tous les jours à peu près à la même heure.

Prendre un comprimé pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimés au cours de laquelle un saignement se produira normalement. Ce saignement débutera généralement le 2<sup>e</sup> ou le 3<sup>e</sup> jour après la prise du dernier comprimé et n'aura peut-être pas fini avant de commencer la plaquette suivante.

#### **Comment débuter la prise de Rigevidon**

*Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois)*

Le premier comprimé doit être pris le jour 1 du cycle normal de la femme (c-à-d le premier jour des règles). Il est possible de commencer la prise entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour mais, pendant le premier cycle, l'utilisation simultanée d'une barrière mécanique sera recommandée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

*Relais d'un autre contraceptif hormonal du type combiné (pilule combinée, anneau intravaginal, dispositif transdermique)*

La femme doit commencer à prendre Rigevidon le jour suivant la prise du dernier comprimé actif de la plaquette précédente (ou le jour suivant le retrait du dispositif transdermique ou de l'anneau intravaginal) et, au plus tard, le jour suivant la période habituelle sans comprimés (ou sans le comprimé de placebo de son contraceptif oral précédent, le dispositif transdermique ou l'anneau intravaginal).

*Relais de produits au progestogène (pilule progestative ou mini-pilule, injection, implant)*

La femme peut remplacer la pilule progestative n'importe quel jour (remplacement de l'implant le jour de son enlèvement ; remplacement de la piqûre lorsque la piqûre suivante doit être faite). Dans tous ces cas, l'utilisation simultanée d'une barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés est recommandée.

*Après un avortement/fausse-couche au 1<sup>er</sup> trimestre*

La femme peut commencer à prendre les comprimés immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

*Après un accouchement ou un avortement/fausse-couche au 2<sup>e</sup> trimestre*

Pour les femmes qui allaitent, voir section 4.6.

Il sera recommandé à la femme de commencer entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2<sup>e</sup> trimestre, compte tenu du risque accru de thromboembolie dans le postpartum. Si elle commence plus tard, il lui sera recommandé d'utiliser simultanément une barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si elle a déjà eu des rapports sexuels, il faudra s'assurer d'une absence de grossesse avant de commencer à prendre les comprimés ou bien elle devra attendre ses premières règles.

### **Oubli de prendre les comprimés**

En cas d'oubli de prendre un comprimé pendant moins de 12 heures, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris comme d'habitude.

En cas d'oubli de prendre un comprimé pendant plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive peut être réduite. Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne peut jamais être remise pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

#### *Semaine 1 :*

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une barrière mécanique (ex. un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la période normale sans comprimés, plus le risque de grossesse sera élevé.

#### *Semaine 2 :*

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, dans la négative ou si plusieurs comprimés sont oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

#### *Semaine 3 :*

Le risque d'efficacité réduite est imminent compte tenu de l'approche de la période sans comprimés. Toutefois il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, dans la négative, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c-à-d qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition de métrorragies de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles les jours de prise des comprimés.



2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas de métrorragies de privation pendant la première période normale sans comprimés, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

#### **Précautions en cas de vomissements/diarrhées**

En cas de vomissements pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé, il est possible que la pilule contraceptive n'ait pas été entièrement absorbée. Dans ce cas, les conseils concernant les comprimés oubliés (voir paragraphe précédent) devront être suivis. Les diarrhées peuvent réduire l'efficacité de la pilule contraceptive en empêchant son absorption complète. Si la femme ne veut pas changer sa prise de comprimés habituelle, elle devra prendre le ou les comprimés supplémentaires provenant d'une autre plaquette.

#### **Comment retarder ou avancer les règles :**

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de Rigevidon suivante après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette actuelle, sans période sans comprimés. Le retardement des règles peut continuer aussi longtemps que désiré jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant le retardement des règles, la femme peut avoir des métrorragies de privation ou des petites pertes sanglantes. La prise régulière de Rigevidon recommencera après la période habituelle de 7 jours sans comprimés.

Pour avancer ses règles afin qu'elles apparaissent un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée, il peut lui être conseillé de réduire la période sans comprimés par le nombre de jours désiré. Plus l'arrêt est court, plus le risque est grand de ne pas avoir des métrorragies de privation et de présenter des petites pertes sanglantes pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette (ce qui est également le cas pour un retardement des règles). Il est important de souligner qu'il ne faut pas prolonger la période sans comprimés.

#### **4.3 Contre-indications**

Les contraceptifs oraux de type combiné ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Maladie thromboembolique veineuse ou antécédents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) avec ou sans facteur déclenchant (voir section 4.4)
- maladie thromboembolique artérielle ou antécédents thromboemboliques artériels, notamment infarctus du myocarde, atteintes cérébrovasculaires (voir section 4.4)
- facteurs de risque importants ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle (voir section 4.4)
- symptômes prodromiques de thrombose présents ou antérieurs (ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- grossesse ou grossesse suspectée (voir section 4.6)
- troubles cardiovasculaires, c-à-d. cardiopathies, valvulopathies, troubles du rythme cardiaque
- hypertension grave
- diabète compliqué par une micro ou macro-angiopathie
- pathologie oculaire d'origine vasculaire
- tumeurs malignes du sein
- tumeurs malignes de l'endomètre ou autre atteinte néoplasique avérée ou suspectée dépendant de l'œstrogène
- affections hépatiques sévères ou récentes, où les tests de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux
- tumeurs du foie bénignes ou malignes, présentes ou antérieures
- saignement vaginal non diagnostiqué

- Migraines accompagnées de symptômes neurologiques en foyer
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

##### **Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné**

Avant l'institution ou la reprise de contraceptifs oraux, il sera nécessaire d'obtenir un historique médical complet et de pratiquer un examen médical par rapport aux contre-indications (voir section 4.3) et aux mises en garde (voir "Mises en garde" dans cette section). Cet examen devra être répété au moins une fois par an pendant l'utilisation de la pilule contraceptive. Des bilans médicaux périodiques sont également importants étant donné que des contre-indications (par ex. les accidents ischémiques transitoires) ou des facteurs de risque (par ex. survenue héréditaire de thrombose veineuse ou artérielle) peuvent se présenter pour la première fois pendant l'utilisation de la pilule contraceptive. La fréquence et la nature de ces bilans seront adaptées en fonction de chaque patiente mais ils comporteront en général un contrôle de la tension artérielle, des seins, de l'abdomen et des organes abdominaux y compris l'examen cytologique du col utérin et les analyses biologiques pertinentes.

##### **Mises en garde**

La patiente sera informée que les pilules contraceptives ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST). S'il existe un risque de MST/VIH, l'utilisation correcte et continue de préservatifs est recommandée, soit seuls soit avec un autre moyen contraceptif.

Le tabac augmente le risque des effets indésirables cardiovasculaires graves causés par l'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné. Ce risque augmente avec l'âge et avec le degré de tabagisme et est particulièrement marqué chez les femmes de plus de 35 ans. Les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux devront être averties de ne pas fumer. D'autres moyens contraceptifs devront être envisagés pour les femmes de plus de 35 ans qui fument.

En présence d'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, les avantages du contraceptif oral et les risques possibles doivent être mis en balance dans chaque cas et discutés avec la patiente avant qu'elle ne commence à utiliser la pilule contraceptive de type combiné. En cas d'aggravation ou d'apparition d'un de ces facteurs de risque, elle devra contacter son médecin qui décidera s'il convient d'arrêter la prise des pilules contraceptives.

##### *1. Troubles circulatoires*

Les études épidémiologiques montrent un rapport entre l'utilisation des pilules contraceptives et un risque accru de thromboses veineuses et artérielles et de maladies thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, les accidents cérébrovasculaires, les thromboses veineuses profondes (TVP) et l'embolie pulmonaire.

La survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement : céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la tension artérielle, signes cliniques de thromboses veineuses profondes ou d'embolie pulmonaire.

Une thromboembolie veineuse (TEV) se manifestant sous forme de thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire peuvent se présenter avec n'importe quel contraceptif oral. La fréquence approximative de TEV chez l'utilisatrice de contraceptifs à faible dose d'œstrogène (moins de 50 microgrammes d'éthinylestradiol) ne dépasse pas 4 cas par 10,000 années-femmes comparé à 0,5 à 1 cas par 10,000 années-femmes chez la femme qui n'utilise pas la pilule. La fréquence de TEV pendant l'utilisation d'un contraceptif oral est toutefois bien inférieure à celle associée à la grossesse (c-à-d 6 cas par 10,000 années-femmes).

Des thromboses dans d'autres vaisseaux sanguins, par ex. les veines ou artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienne, chez des femmes prenant des pilules contraceptives ont été très rarement

rapportées. Il n'y a pas de consensus indiquant si la survenue de ces cas est liée à l'utilisation des pilules contraceptives.

Le risque de maladie thromboembolique (veineuse et/ou artérielle) s'accroît avec :

- l'âge
- le tabac (les femmes de plus de 35 ans devront être averties de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser des contraceptifs oraux de type combiné)
- prédisposition héréditaire positive (par ex. maladie thromboembolique artérielle ou veineuse dans la fratrie ou chez les parents à un âge relativement jeune). En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la patiente sera adressée à un spécialiste avant de décider d'utiliser des pilules contraceptives
- Obésité (indice de masse grasseuse supérieure à 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Dyslipoprotéinémie
- Hypertension
- Valvulopathie
- Fibrillation auriculaire
- Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, opération des jambes ou traumatisme majeur. Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre le traitement par contraceptifs oraux (en cas d'intervention chirurgicale programmée, au moins 4 semaines avant l'opération) et d'attendre 2 semaines après la remobilisation avant de reprendre le traitement.

Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne le rôle éventuel des varices et des thrombophlébites superficielles dans la thromboembolie veineuse.

Le risque accru de thromboembolie pendant le postpartum doit être pris en considération (pour plus d'informations, voir section 4.6).

Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des troubles circulatoires comprennent : diabète sucré, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladie intestinale inflammatoire chronique (syndrome de Crohn ou colite ulcéreuse) et drépanocytose.

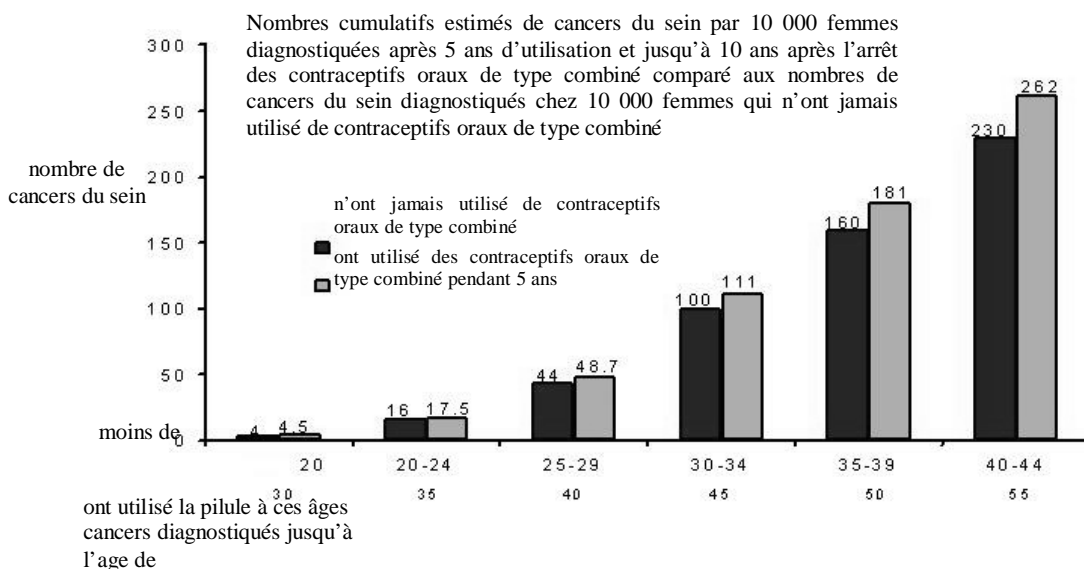
Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines pendant la prise de pilules contraceptives (qui pourrait être indicative d'une atteinte cérébrovasculaire) doit conduire à envisager une interruption immédiate du traitement.

Les paramètres biochimiques indiquant une disposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles comprennent : résistance à l'action de la protéine C activée (RAPCA), hyperhomocystéinémie, déficience en antithrombine III, déficience en protéine C, déficience en protéine S, anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant circulant).

## *2. Tumeurs :*

Dans certaines études épidémiologiques, un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long terme de pilules contraceptives a été rapporté mais la mesure dans laquelle cette observation pourrait être influencée par le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le virus du papillome humain (VPH) n'a pas encore été suffisamment élucidée.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que les femmes prenant des pilules contraceptives présentaient un risque relatif de diagnostic de cancer du sein légèrement accru (RR=1,24). Ce risque accru diminue progressivement dans les 10 années suivant l'arrêt de la pilule. Étant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cas de cancers du sein diagnostiqués chez des femmes prenant ou ayant pris des pilules contraceptives est faible par comparaison au risque de cancer du sein au cours de leur vie entière.



Ces études ne font pas ressortir de lien de cause à effet. Le schéma d'un risque accru qui a été observé pourrait être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les femmes prenant des pilules contraceptives, à l'action biologique des pilules contraceptives ou à une combinaison des deux. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices des pilules contraceptives ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les autres.

Des tumeurs bénignes et malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices des pilules contraceptives de type combiné. Ces tumeurs, dans quelques cas, ont conduit à des accidents hémorragiques intra-abdominaux menaçant le pronostic vital. La possibilité d'une tumeur du foie doit être envisagée lorsqu'un diagnostic différentiel est établi en cas de survenue d'une douleur importante dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'accident hémorragique intra-abdominal chez des femmes prenant des pilules contraceptives.

### 3. Autres affections

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou avec une prédisposition héréditaire à cette affection pourraient présenter un risque accru de pancréatite quand elles prennent des pilules contraceptives.

En cas d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique, le traitement devra être arrêté jusqu'à ce que les tests de la fonction hépatique se soient normalisés. Le métabolisme des hormones stéroïdiennes peut être perturbé chez les insuffisants hépatiques.

Les femmes hyperlipidémiques devront être étroitement surveillées si elles décident d'utiliser des pilules contraceptives.

Bien qu'une légère élévation de la tension artérielle soit rapportée chez de nombreuses femmes prenant des pilules contraceptives, les élévations cliniquement importantes sont rares. Si une hypertension clinique persistante est présente pendant l'utilisation des pilules contraceptives, le traitement devra être interrompu et l'hypertension traitée. Le cas échéant, le traitement par pilules contraceptives pourra être repris après restauration des valeurs normales par le traitement antihypertenseur.

Il a été rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou se sont aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation des pilules contraceptives, mais il n'y a pas de preuve concluante d'un lien avec l'utilisation des pilules contraceptives : ictère et/ou démangeaisons cholestatiques, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome hémolytique et urétique, chorée de Sydenham, herpes gestationis, perte auditive due à une otosclérose.

Les pilules contraceptives peuvent avoir une action sur l'insulinorésistance périphérique et sur la tolérance au glucose. C'est pourquoi, les diabétiques doivent être surveillés attentivement pendant qu'elles prennent des pilules contraceptives.

Rigevidon contient du lactose et de la saccharose. Les patientes atteintes de problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ainsi que les patientes présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au fructose ne devront pas prendre ce médicament.

Le syndrome de Crohn et les colites ulcéreuses ont été associés à l'utilisation des pilules contraceptives combinées.

Un chloasma peut se présenter occasionnellement, notamment chez les femmes ayant des antécédents médicaux de chloasma pendant la grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devront éviter les expositions solaires ou aux rayons ultra-violetes pendant qu'elles prennent des pilules contraceptives.

#### **Lésions oculaires**

Des cas de thrombose rétinienne ont été rapportés avec l'utilisation de contraceptifs oraux. Le traitement doit être interrompu en cas de perte de la vision partielle ou complète inexplicée, début de proptose ou de diplopie, œdème papillaire ou lésions vasculaires rétiniennes.

Les femmes atteintes de dépression sévère pendant le traitement devront arrêter de prendre les pilules et il faudra leur conseiller d'utiliser un autre moyen contraceptif tout en essayant de déterminer si les symptômes sont dus au contraceptif oral. Les femmes qui ont précédemment souffert de dépression devront être surveillées et devront arrêter d'utiliser le contraceptif oral en cas de réapparition des symptômes de dépression.

Les patientes traitées par Rigevidon ne doivent pas utiliser des préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) qui pourrait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques et une diminution des effets cliniques du Rigevidon (voir section 4.5).

#### **Efficacité réduite**

L'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite en cas d'oubli de prendre des comprimés, de vomissements (voir section 4.2) ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir section 4.5).

#### **Diminution du contrôle du cycle**

Des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) peuvent survenir avec la prise de contraceptifs oraux, notamment au cours des premiers mois. L'évaluation de la survenue de saignements irréguliers ne sera donc pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non hormonales seront envisagées et des précautions diagnostiques adéquates seront prises pour éliminer la possibilité d'une tumeur maligne ou d'une grossesse. En cas d'élimination des causes non hormonales, il pourra être envisagé de recommander un contraceptif oral contenant une plus forte quantité d'hormones.

Certaines femmes n'ont pas de saignement menstruel pendant la période sans comprimés. Si les pilules contraceptives ont été prises conformément aux instructions du paragraphe 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Si les pilules contraceptives n'ont pas été prises conformément aux instructions avant le premier saignement menstruel absent, ou si deux saignements menstruels sont absents, il faudra s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de poursuivre la prise du traitement.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les interactions médicamenteuses résultant d'une clairance accrue des hormones sexuelles peuvent entraîner des hémorragies utérines et l'échec du contraceptif. Ceci a été établi avec les hydantoïnes, phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine et rifampicine. Les autres substances actives soupçonnées de réduire l'efficacité des pilules contraceptives sont l'oxcarbazépine, le topiramate et la griséofulvine. Il semble que cette interaction soit basée sur les propriétés d'induction enzymatique hépatique de ces substances actives. L'induction enzymatique maximale ne s'observe généralement que 2 ou 3 semaines après le début du traitement mais elle peut persister pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement. Un échec du contraceptif a également été rapporté avec des antibiotiques comme l'ampicilline et les tétracyclines. Ce mécanisme d'action n'a pas été élucidé.

Lors d'une utilisation à court terme de ces substances actives inductrices, une barrière mécanique temporaire supplémentaire est conseillée dès le début de la prise de la substance active, pendant la durée du traitement par la substance active et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement. Les femmes suivant un traitement de courte durée avec ces antibiotiques doivent utiliser temporairement une barrière mécanique en même temps que les pilules contraceptives pendant la période de prise concomitante de l'autre substance active et pendant 7 jours après l'arrêt de cette substance. Dans le cas où ces précautions supplémentaires dépassent le nombre de comprimés dans la boîte, la boîte suivante doit être commencée sans observer la période habituelle sans comprimés. Dans ce cas, il ne faut s'attendre à un saignement menstruel qu'à la fin de la prise de comprimés de la seconde boîte. Si l'utilisatrice n'a pas de saignement menstruel à ce moment là, elle doit retourner chez son médecin pour exclure la possibilité d'une grossesse.

Il faut conseiller aux femmes qui nécessitent un traitement à long terme par ces médicaments d'utiliser d'autres contraceptifs.

##### ***Hypericum perforatum* (St. John's wort)**

Le remède à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doit pas être pris simultanément avec ce médicament en raison de la diminution de l'efficacité thérapeutique qui pourrait en résulter. Des hémorragies utérines secondaires ou des grossesses non désirées ont été rapportées qui sont dues au millepertuis qui influe sur l'induction des enzymes responsables de la dégradation du médicament. L'effet inducteur peut durer pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis.

L'utilisation concomitante de ritonavir peut également induire les enzymes hépatiques avec un retentissement négatif similaire sur l'efficacité contraceptive.

Rigevidon peut accroître la concentration plasmatique de la cyclosporine et du diazepam (ainsi que d'autres benzodiazépines qui sont hydroxylées) peut-être en inhibant leur élimination par voie hépatique.

Rigevidon peut augmenter la biodisponibilité de l'imipramine (risque majoré de toxicité).

##### **Analyses de laboratoire**

L'utilisation des stéroïdes contraceptifs peut avoir un effet sur les résultats de certaines analyses de laboratoire dont les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale ; les taux plasmatiques de protéines (de transport), ex. globuline fixant les corticostéroïdes et fractions de lipides/lipoprotéines ; les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. En général, les changements restent compris dans les limites normales des valeurs de référence.

Il convient de vérifier les informations relatives à la prescription de médicaments concomitants pour identifier d'éventuelles interactions.

## 4.6 Grossesse et allaitement

Rigevidon est contre-indiqué pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant la prise de Rigevidon, le traitement doit être immédiatement arrêté.

Sur le plan clinique, les données relatives à un nombre limité d'expositions pendant une grossesse indiquent que le lévonorgestrel à lui seul n'a aucun effet indésirable sur le fœtus.

A ce jour, les résultats de la majorité des études épidémiologiques n'ont pas montré de risque accru d'anomalie congénitale chez les enfants nés de mères ayant pris des contraceptifs oraux avant de concevoir ni d'effets tératogènes ou foetotoxiques en cas de prise non intentionnelle d'associations d'œstrogènes et de progestatifs.

La lactation pourrait être influencée par les pilules contraceptives de type combiné étant donné qu'elles peuvent diminuer la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation des pilules contraceptives ne sera généralement pas recommandée tant que l'enfant n'est pas complètement sevré. Des petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Rigevidon n'a pas ou peu d'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### **Événements indésirables relativement rares mais qui exigent une interruption du traitement :**

- maladies thromboemboliques artérielles (en particulier infarctus du myocarde, trouble cérébrovasculaire)
- maladies thromboemboliques veineuses (phlébite, embolie pulmonaire)
- hypertension artérielle, coronaropathies
- hyperlipidémie (hypertriglycémie et/ou hypercholestérolémie), diabète
- mastodynie sévère, mastopathie bénigne
- adénome hypophysaire avec prolactinome (rarement accompagné d'une galactorrhée)
- céphalées importantes inhabituelles, migraine, vertiges, troubles de la vision
- épilepsie aggravée
- adénome hépatique, ictère cholestatique
- chloasma.

### **Événements indésirables plus fréquents mais moins sévères n'exigeant normalement pas une interruption du traitement mais pour lesquels un changement de contraceptif oral combiné pourrait être envisagé :**

- nausées, légères céphalées, augmentation du poids, irritabilité, sensation de pesanteur dans les jambes
- tension mammaire, petites pertes sanglantes, oligoménorrhées, aménorrhées, changements de la libido
- irritation oculaire due aux lentilles de contact.

### **Rarement :**

- acné, séborrhée, hypertrichose
- dépressions ;
- vomissements ;
- réactions allergiques.

**Autres :** calculs biliaires.

### **Effet à l'arrêt du traitement :**

- aménorrhées post thérapeutiques.

Des aménorrhées avec anovulation (plus fréquentes chez les femmes avec des antécédents de cycles irréguliers) peuvent être observées à l'arrêt du traitement. Elles disparaissent généralement spontanément. Si elles perdurent, elles doivent être examinées en vue de déceler la possibilité de troubles hypophysaires avant de prescrire à nouveau la pilule.

#### **4.9 Surdosage**

Il n'y a pas eu de rapport d'effets graves préjudiciables après un surdosage. Les symptômes pouvant survenir en rapport avec un surdosage sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, petit saignement vaginal. Il n'y a pas d'antidote et le traitement sera symptomatique.

### **5. DONNEES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Famille pharmacothérapeutique : Progestatifs et oestrogènes, associations fixes  
Code ATC : G 03 AA 07

L'action contraceptive de Rigevidon dépend de l'interaction de différents facteurs dont le plus important est l'inhibition de l'ovulation et la modification de la sécrétion cervicale.

L'indice de Pearl (nombre de grossesses/100 années-femmes) pour les contraceptifs oraux monophasiques mini-dosés de type combiné contenant 0,15 mg de levonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol est 0,1 (échec de la méthode).

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

##### **Lévonorgestrel**

##### *Absorption :*

Après l'administration orale de Rigevidon, le levonorgestrel est absorbé rapidement et complètement (biodisponibilité d'environ 100 %) et ne subit pas de métabolisme de premier passage.

##### *Distribution :*

Le levonorgestrel se lie fortement à l'albumine et aux protéines SHBG (protéine porteuse des hormones stéroïdes sexuelles) dans le plasma.

##### *Métabolisme :*

Le plus important métabolisme se produit à la réduction du groupe  $\Delta 4$ -3-oxo et à l'hydroxylation aux positions 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  et 16 $\beta$ , suivi par la conjugaison. La plupart des métabolites circulant dans le sang sont des sulfates de 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tétrahydro-lévonorgestrel, alors que l'élimination se fait principalement sous forme de glucuroconjugués. Une partie du levonorgestrel original circule également sous forme de 17 $\beta$ -sulfate. Il y a d'importantes variations inter-individus dans les valeurs de la clairance métabolique, ce qui pourrait expliquer en partie les différences importantes entre utilisatrices observées dans les concentrations de levonorgestrel.

##### *Elimination :*

Le levonorgestrel a une demi-vie d'environ 36 heures à l'état stable. Le levonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines (40 à 68 %), 16 % à 48 % environ étant éliminés dans les selles.

##### **Ethinylestradiol**

##### *Absorption :*

L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et complètement. Les taux plasmatiques maximum sont atteints au bout de 1,5 heure. En conséquence de la conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage, la biodisponibilité absolue est de 60 %. On peut s'attendre à une légère élévation de l'aire sous la courbe et de la  $C_{max}$  avec le temps.



#### *Distribution :*

L'éthinylestradiol se lie aux protéines plasmatiques, presque exclusivement à l'albumine, à hauteur de 98,8 %.

#### *Métabolisme :*

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans le foie. L'hydrolyse des conjugués directs de l'éthinylestradiol grâce à la flore intestinale donne l'éthinylestradiol, qui peut être réabsorbé, et entraîne l'établissement d'une circulation entérohépatique. La principale voie de métabolisation de l'éthinylestradiol est l'hydroxylation médiée par le cytochrome P450, dans laquelle les principaux métabolites sont 2-OH-EE et 2-méthoxy-EE. Une métabolisation complémentaire de 2-OH-EE donne lieu à des métabolites chimiquement réactifs.

#### *Elimination :*

La demi-vie plasmatique de l'éthinylestradiol est d'environ 29 heures (26 à 33 heures), la clairance plasmatique est comprise entre 10 et 30 l/h. Les conjugués de l'éthinylestradiol et ses métabolites sont éliminés dans les urines et les selles (ratio 1:1).

### **5.3. Données précliniques**

La toxicité aiguë de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel est faible. En raison des différences marquées entre les espèces, la valeur prévisionnelle des résultats précliniques sur l'application des oestrogènes chez l'homme est limitée.

Chez l'animal de laboratoire, les oestrogènes ont montré un effet embryocide à des doses relativement faibles ; des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel a révélé un effet virilisant chez les fœtus femelles. Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont démontré aucun effet tératogène outre l'effet sur la différenciation sexuelle.

Les résultats précliniques d'études classiques de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et du pouvoir carcinogène n'ont montré aucun risque particulier pour l'homme outre ceux mentionnés dans d'autres sections du RCP.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau :

- Silice anhydre colloïde
- stéarate de magnésium
- talc
- amidon de maïs
- lactose monohydraté.

#### Enrobage :

- Saccharose
- talc
- carbonate de calcium
- dioxyde de titane (E171)
- copovidone K90
- Macrogol 6000
- silice anhydre colloïde
- polyvidone K30
- carboxyméthylcellulose sodique

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3. Durée de conservation**

4 ans.

**6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce produit médicamenteux ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage**

Plaquette aluminium-PVC/PVDC

Tailles de l'emballage : 1 × 21 comprimés enrobés et 3 × 21 comprimés enrobés.

Il est possible que toutes les tailles ne soient pas disponibles dans le commerce.

**6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

Aucune exigence spéciale.

**7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Medimpex France SA

1-3 rue Caumartin

75009 Paris

France

**8. Autorisation de mise sur le marché numéro**

**9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation**

**10. Date de révision du texte**