

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL  
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL TITOLARE DELLE  
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Belgio		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Danimarca	Medimpex France S.A.		Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Germania		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Grecia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Irlanda		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Italia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Lussemburgo		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Paesi Bassi		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Norvegia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Portogallo		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Spagna		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Svezia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale
Regno Unito		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg etinilestradiolo 0,150 mg levonorgestrel	Compresse rivestite	Uso orale

**ALLEGATO II**  
**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PRESENTATE DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### **SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI RIGEVIDON (VEDI ALLEGATO I)**

Un'esposizione inadeguata alle componenti attive di un contraccettivo orale combinato (COC) può avere come esito l'insuccesso terapeutico (ossia la gravidanza), con conseguenti forti ripercussioni sulla vita di una persona. L'esposizione inadeguata può anche causare la perdita del controllo del ciclo e aumentare gli episodi di emorragia; ciò può influenzare negativamente la compliance e, quindi, determinare l'interruzione dell'assunzione del COC.

Tuttavia, una revisione della letteratura suggerisce che gli effetti sulla funzione ovarica e sull'endometrio si osservano a dosaggi decisamente inferiori rispetto a quelli dei COC attualmente autorizzati, mentre non conforta il parere che i COC, in generale, abbiano un margine terapeutico stretto in termini di efficacia e sicurezza. È stata inoltre dimostrata un'efficacia contraccettiva elevata a dosaggi inferiori sia nei prodotti commercializzati rispetto a quelli presenti in Rigevidon sia nei metodi a base di solo progesterone a dosaggi nettamente inferiori rispetto a quelli dei COC.

In genere, i COC possiedono una variabilità farmacocinetica estremamente ampia. La variabilità intraindividuale e interindividuale nella farmacocinetica dei COC è significativa. Di conseguenza, da un punto di vista farmacocinetico, non vi sono prove che dimostrino che un COC come Rigevidon debba essere classificato come un prodotto avente un indice terapeutico debole. Pertanto, l'attuale prerequisito per la bioequivalenza, ossia la dimostrazione di equivalenza terapeutica entro l'80-125%, è considerato adeguato per Rigevidon, dal momento che sarà sufficiente a dimostrarne la performance come prodotto essenzialmente simile in termini di tasso ed entità di assorbimento.

Sulla base delle acquisizioni secondo cui:

- è stata dimostrata l'efficacia contraccettiva anche per i COC contenenti dosaggi inferiori rispetto al Rigevidon e per i prodotti a base di solo progesterone con dosaggi inferiori;
- Rigevidon è stato commercializzato in taluni Stati membri senza che siano emerse segnalazioni di una sua possibile inadeguatezza dal punto di vista dell'efficacia o della sicurezza;
- è dimostrata, nonostante l'ampia variabilità inter- e intraindividuale delle concentrazioni plasmatiche di steroidi, una sufficiente efficacia contraccettiva dei COC contenenti 0,030 mg di etinilestradiolo e 0,150 mg di levonorgestrel;
- il nesso tra livelli di steroidi nel plasma ed efficacia contraccettiva è soltanto debole;
- la farmacocinetica dei progestogeni e dell'etinilestradiolo non rispecchia in maniera adeguata i parametri relativi alla sicurezza, tra cui emorragia uterina o eventi avversi comuni né episodi rari come il rischio di malattia tromboembolica;
- non vi sono ragioni perché, per questioni di sicurezza, i COC contenenti 0,030 mg di etinilestradiolo e 0,150 mg di levonorgestrel debbano essere inseriti nella categoria dei farmaci con indice terapeutico debole,

si conclude che studi sulla bioequivalenza con limiti di accettazione più ristretti non contribuirebbero a rendere possibile l'estrapolazione di dati sulla sicurezza e sull'efficacia per Rigevidon. Quindi, l'attuale prerequisito per la bioequivalenza, ossia la dimostrazione della bioequivalenza entro l'80-125%, è considerato adeguato per Rigevidon.

Pertanto, la raccomandazione del CHMP è che non vi sono obiezioni al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Rigevidon.

**ALLEGATO III**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

per

**Rigevidon compresse rivestite**

**NB:** Questo SPC è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 29) per prodotti medicinali contenenti di levonogestrel e di etinilestradiolo.. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rigevidon compresse rivestite.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 150 microgrammi di levonogestrel e 30 microgrammi di etinilestradiolo.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita.

Compresse bianche, biconvesse, rotonde.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Contraccezione orale.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### **Come prendere Rigevidon?**

Le compresse devono essere assunte nell'ordine indicato sulla confezione blister, ogni giorno e approssimativamente alla stessa ora.

La dose è di una compressa al giorno, per 21 giorni consecutivi. La confezione blister successiva deve essere iniziata dopo un'interruzione di 7 giorni durante la quale, di solito, si verifica un sanguinamento da sospensione, normalmente dopo 2 o 3 giorni da quando è stata assunta l'ultima compressa e può non terminare prima dell'inizio del successivo blister di compresse.

#### **Come iniziare l'assunzione di Rigevidon**

*Se non si sono usati contraccettivi ormonali nell'ultimo mese.*

L'assunzione della prima compressa deve avvenire il 1° giorno del normale ciclo mestruale (ossia il primo giorno che nota sanguinamento). È possibile iniziare a prendere le compresse anche fra il 2° e il 5° giorno del ciclo, tuttavia durante il primo ciclo si consiglia di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo a barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

*Se in precedenza si assumeva un contraccettivo ormonale combinato [COC] (pillole orali combine, anello vaginale o cerotto transdermico):*

L'assunzione di Rigevidon deve iniziare il giorno successivo all'assunzione dell'ultima compressa nella precedente confezione blister di pillole contraccettive (o il giorno successivo alla rimozione dell'anello vaginale o del cerotto transdermico), ma comunque entro e non oltre il giorno successivo al consueto intervallo di non assunzione delle compresse (o della compressa di placebo, della rimozione del patch o dell'anello) con il precedente metodo contraccettivo usato.

*Se in precedenza si assumeva un contraccettivo solo progestinico (pillole di solo progestinico o minipillole, iniezione, impianto)*

Il passaggio dalle minipillole di solo progestinico a Rigevidon può avvenire in qualunque giorno (nel caso di un impianto, deve effettuare il passaggio nel giorno in cui lo si rimuove; nel caso di un'iniezione, deve effettuare il passaggio alla data in cui si sarebbe praticata la

successiva iniezione). In qualunque caso, si consiglia di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo a barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

*Dopo aborto nel primo trimestre*

L'assunzione delle compresse può iniziare immediatamente. In questo caso, non sono necessarie misure contraccettive supplementari.

*Dopo il parto, oppure dopo aborto nel secondo trimestre*

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

Consigliare di iniziare l'assunzione delle compresse fra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o l'aborto nel secondo trimestre, considerato il maggiore rischio di disturbi tromboembolici nel periodo post-parto. Se l'assunzione inizia più tardi, consigliare di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo a barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, in caso di precedenti rapporti sessuali, è necessario escludere una gravidanza prima di iniziare l'assunzione delle compresse; alternativamente, si dovrà aspettare fino al primo ciclo mestruale.

**Se ci si dimentica di prendere le compresse**

In caso di mancata assunzione della compressa entro 12 ore, non si ha nessuna riduzione nell'efficacia contraccettiva. Assumere la compressa non appena possibile e continuare ad assumere le successive compresse nel modo consueto.

Se il ritardo supera 12 ore, l'efficacia contraccettiva potrebbe risultare compromessa. Per assumere le compresse dimenticate, basarsi su queste due semplici regole:

1. Non ritardare di oltre 7 giorni l'assunzione delle compresse.
2. Per avere adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario-ovarico è necessario assumere ininterrottamente le compresse per 7 giorni.

In base a quanto sopra, è possibile avanzare la seguente raccomandazione pratica:

*Settimana 1:*

Assumere la compressa dimenticata appena possibile, anche se questo significa dover prendere 2 compresse contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare ad assumere le compresse all'ora consueta ogni giorno. Si dovrà utilizzare un ulteriore metodo contraccettivo a barriera, come un preservativo, per i 7 giorni successivi. In caso di rapporti sessuali durante i 7 giorni precedenti, non è possibile escludere la gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate, e tanto più questo si verifica in prossimità del periodo di non assunzione delle compresse, maggiore sarà il rischio di gravidanza.

*Settimana 2:*

Assumere la compressa dimenticata appena possibile, anche se questo significa dover prendere 2 compresse contemporaneamente. In seguito, continuare ad assumere le compresse all'ora consueta ogni giorno. Se l'assunzione nei 7 giorni precedenti la dimenticanza è avvenuta correttamente, non sarà necessario ricorrere a misure contraccettive supplementari. In caso di assunzione non corretta o di mancata assunzione di più di una compressa consigliare di usare un ulteriore metodo contraccettivo per i 7 giorni successivi.

*Settimana 3:*

Il rischio di compromissione dell'azione contraccettiva è più alto per via dell'approssimarsi dell'intervallo di non assunzione delle compresse. Tuttavia, è possibile evitare una riduzione dell'azione contraccettiva modificando l'assunzione delle compresse. In altre parole, se ci si attiene a una delle due alternative seguenti non sarà necessario prendere ulteriori misure contraccettive, sempre che si siano assunte correttamente tutte le compresse nei 7 giorni che

precedono la compressa dimenticata. In caso contrario, consigliare la prima delle due alternative e l'uso concomitante di un altro metodo contraccettivo per i 7 giorni successivi.

1. L'assunzione dell'ultima compressa dimenticata dovrà avvenire non appena possibile, anche se questo significa dover assumere 2 compresse contemporaneamente. In seguito, continuare l'assunzione delle compresse all'ora consueta ogni giorno. La successiva confezione blister di compresse deve essere iniziata immediatamente dopo aver assunto l'ultima compressa nell'attuale blister, ossia senza alcun intervallo tra una confezione e l'altra. È improbabile che si verifichi sanguinamento da sospensione fino al termine della seconda confezione di compresse, tuttavia si potrebbe notare spotting o metrorragia durante l'assunzione delle compresse.

2. Si potrebbe anche consigliare di interrompere l'assunzione di compresse dell'attuale confezione blister. In questo caso, consigliare di osservare un intervallo di 7 giorni senza assumere compresse, compresi i giorni in cui si non sono state assunte, e poi proseguire con la successiva confezione.

In caso di mancata assunzione e alcuni assenza di mestruo nel primo intervallo normale di nonassunzione, considerare la possibilità di gravidanza.

#### **Consigli in caso di vomito/diarrea**

In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, quest'ultima può non essere stata totalmente assorbita. In questo caso, attenersi alle precauzioni di cui sopra per le compresse dimenticate. Anche la diarrea può ridurre l'efficacia, impedendo il totale assorbimento del contraccettivo. Se non si desidera variare la consueta assunzione di compresse, prendere la necessaria compressa (o compresse) dalla confezione successiva.

#### **Come spostare o ritardare il mestruo:**

Per ritardare il mestruo, si dovrà continuare l'assunzione di Rigevidon passando da una confezione blister all'altra, senza alcun intervallo di non assunzione delle compresse. È possibile continuare a ritardare il ciclo come desiderato, fino al termine della seconda confezione. In questo periodo si potrebbe verificare spotting o metrorragia. L'assunzione di Rigevidon dovrà essere ripresa regolarmente al termine del consueto intervallo di 7 giorni.

Per spostare il mestruo ad un giorno diverso rispetto a quello previsto con le attuali compresse, è possibile consigliare di abbreviare il successivo intervallo di non assunzione delle compresse di quanti giorni si desidera. Più breve è questo intervallo e maggiore sarà il rischio di non avere sanguinamento mestruale ma metrorragia o spotting durante l'assunzione delle compresse nella seconda confezione (questo si verifica anche quando si ritarda il mestruo). È importante sottolineare l'importanza di non estendere l'intervallo di non assunzione delle compresse.

### **4.3 Controindicazioni**

Contraccettivi orali combinati non devono essere utilizzati in presenza dei seguenti disturbi. Se una delle seguenti condizioni dovesse insorgere per la prima volta durante l'uso di un contraccettivo orale, deve essere interrotta immediatamente la sua assunzione.

- Tromboembolia venosa in atto o pregressa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare), con o senza fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Tromboembolia arteriosa in atto o pregressa, particolarmente infarto miocardico o disturbo cerebrovascolare (vedere paragrafo 4.4)
- Fattori di rischio considerevoli o multipli per la trombosi venosa o arteriosa (vedere paragrafo 4.4)
- Precedenti sintomi prodromici di trombosi (es. ischemia cerebrale transitoria, angina pectoris)
- Gravidanza in atto o sospetta (vedere paragrafo 4.6)
- Disturbi cardiovascolari, ossia cardiopatie, valvulopatia, disturbi aritmici
- Ipertensione grave

- Diabete complicato da micro- o macro-angiopatia
- Disturbo oculare di origine vascolare
- Neoplasie maligne della mammella
- Neoplasie maligne dell'endometrio, oppure altri disordini neoplastici estrogeno-dipendenti accertati o sospetti
- Disturbi epatici seri o recenti, senza normalizzazione dei test della funzione epatica
- Neoplasie epatiche benigne o maligne, in corso o precedenti.
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Emicrania con sintomatologia neurologica focale
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

##### **Valutazione ed esame obiettivo prima dell'assunzione dei contraccettivi orali**

Prima di iniziare o di riprendere il trattamento con un contraccettivo orale, ottenere un'anamnesi personale e familiare completa e procedere ad un esame obiettivo, sulla base delle controindicazioni (vedere paragrafo 4. 3) e delle avvertenze (vedere alla voce "Avvertenze" in questoparagrafo). Ripetere quanto sopra almeno una volta all'anno durante l'uso del contraccettivo orale. Inoltre, è importante procedere regolarmente a valutazioni mediche, poiché talune controindicazioni (es. ischemia cerebrale transitoria) o alcuni fattori di rischio (es. disturbi trombotici ereditari con interessamento di vene o di arterie) possono insorgere *ex-novo* con l'assunzione dei contraccettivi orali. Adattare la frequenza e la natura di tali valutazioni alla singola paziente, tuttavia in generale esaminare pressione arteriosa, mammelle, addome ed organi addominali, incluse le analisi citologiche cervicali, e inoltre tutte le analisi di laboratorio del caso.

##### **Avvertenze**

Informare le pazienti che i contraccettivi orali non proteggono dall'HIV (AIDS) o da altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST). In presenza di rischio di IST/HIV si consiglia l'uso corretto e continuo di preservativi, da soli o con un altro metodo di contraccezione.

Il fumo di sigarette accresce il rischio di seri effetti collaterali cardiovascolari dovuti all'uso dei contraccettivi orali. Detto rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette fumate, particolarmente nelle donne di età superiore ai 35 anni. Consigliare caldamente a tutte le donne che assumono contraccettivi orali di astenersi dal fumare. Per le fumatrici di oltre 35 anni di età, prendere in considerazione altri metodi di contraccezione.

In presenza di uno dei fattori di rischio sotto riportati, valutare caso per caso i vantaggi dell'uso del contraccettivo orale rispetto ai possibili rischi. Discutere la situazione con la paziente prima di avviare l'assunzione di contraccettivi orali combinati. In caso di aggravamento, esacerbazione o insorgenza di una delle seguenti condizioni fattori di rischio, contattare il medico, che deciderà se è opportuno sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

##### *1. Disturbi circolatori*

Gli studi epidemiologici indicano un rapporto fra l'uso dei contraccettivi orali e un rischio innalzato di trombosi arteriose e venose, e inoltre di disturbi tromboembolici come infarto miocardico, ictus, trombosi venosa profonda (TVP) e disturbi polmonari embolici.

Sospendere il trattamento se insorgono sintomi indicativi di complicanze imminenti: grave cefalea di tipo anormale, disturbi della vista, aumento della pressione arteriosa, segni clinici di trombosi venosa profonda o di disturbi polmonari embolici.

L'uso di qualsiasi contraccettivo orale accresce il rischio di tromboembolia venosa (TEV), che si manifesta come trombosi venosa profonda e/o come patologia polmonare embolica. L'incidenza

approssimativa della TEV fra le donne che assumono contraccettivi orali a basso contenuto di estrogeno (meno di 50 microgrammi di etinilestradiolo) è di 4/10.000 donne-anno, rispetto a 0,5-1/10.000 donne-anno che non assumono contraccettivi orali. L'incidenza della TEV durante l'assunzione dei contraccettivi orali è comunque di gran lunga inferiore rispetto a quella connessa alla gravidanza (ossia 6 / 10.000 donne-anno).

sono stati segnalati casi molto rari di trombosi a carico di altri vasi fra le donne che assumono contraccettivi orali, es. nelle vene ed arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche. Non vi è consenso circa il rapporto fra questi casi e l'impiego dei contraccettivi orali.

Il rischio di tromboembolia (venosa e/o arteriosa) accresce con:

- Età
- Fumo (informare le donne di oltre 35 anni della necessità di non fumare, se desiderano assumere contraccettivi orali combinati)
- Predisposizione ereditaria (es. tromboembolia venosa o arteriosa in fratelli/sorelle o nei genitori, ad un'età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna va indirizzata da uno specialista prima di decidere se usare o meno il contraccettivo orale.
- Obesità (indice di massa corporea oltre 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Dislipoproteinemia
- Ipertensione
- Valvulopatia
- Fibrillazione atriale
- Prolungata immobilità, intervento chirurgico importante, intervento chirurgico agli arti inferiori o grave trauma. In questi casi è consigliabile interrompere l'assunzione del contraccettivo orale (nel caso di interventi di elezione, almeno 4 settimane prima della data dell'intervento) e di non riprenderlo fino a 2 settimane dopo completa deambulazione.

Non vi è consenso sul possibile ruolo di vene varicose e tromboflebiti superficiali nell'esordio della tromboembolia venosa.

Considerare il maggiore rischio di tromboembolia nel periodo puerperale (per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.6).

Altre malattie correlate ai disturbi circolatori sono: diabete mellito, lupus eritematoso sistematico, sindrome emolitico-uremica, malattia intestinale infiammatoria cronica (morbo di Crohn oppure colite ulcerativa) e anemia a cellule falciformi.

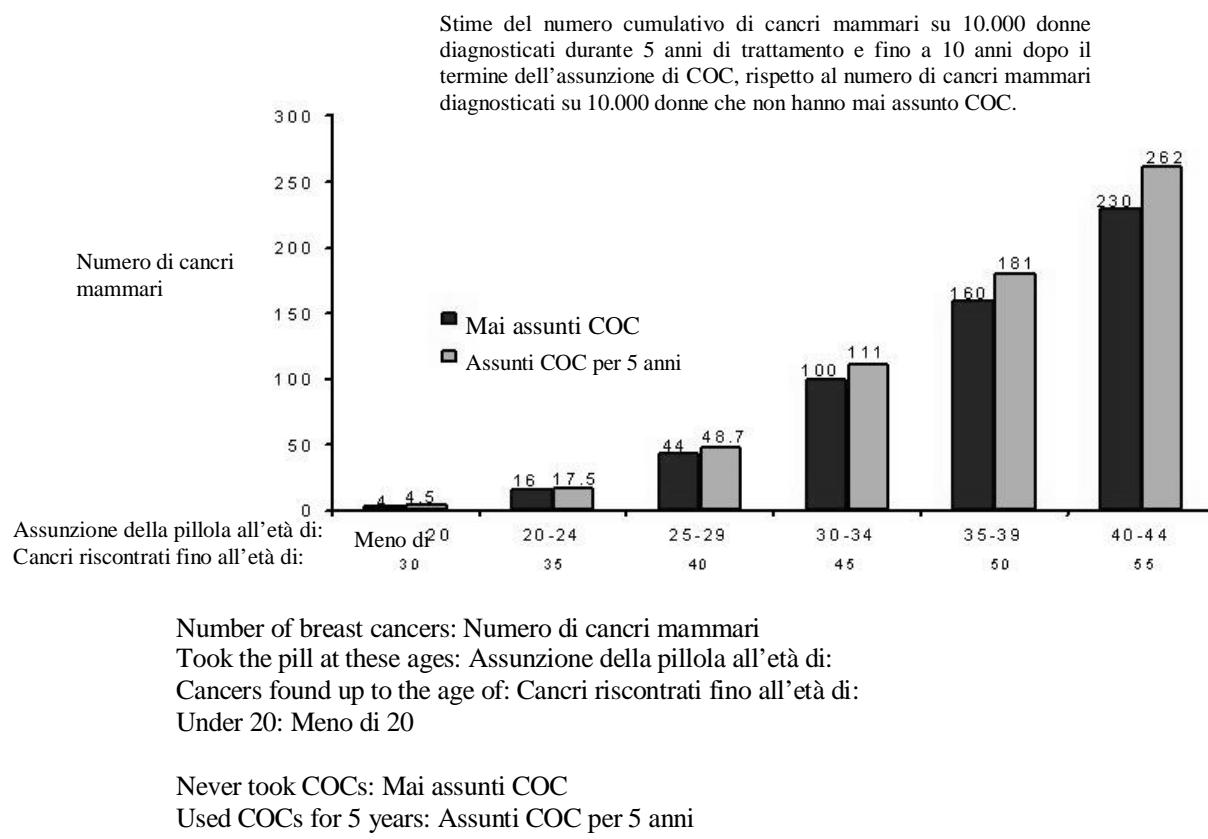
Un aumento nella frequenza o nella severità dell'emicrania durante l'assunzione dei contraccettivi orali (forse un prodromo di disturbi cerebrovascolari) può indurre l'interruzione immediata dell'uso del contraccettivo.

Fra i parametri biochimici indicativi della predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa vi sono: resistenza alla proteina C attivata (APC), iperomocisteinemia, carenza di antitrombina-III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

## *2. Tumori:*

Alcuni studi epidemiologici riportano un maggiore rischio di cancro della cervice uterina nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali a lungo termine, tuttavia non si è ancora adeguatamente chiarito in che misura questo risultato possa essere influenzato dagli effetti del comportamento sessuale e da altri fattori come il virus da papilloma umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici mostra che le donne che assumono contraccettivi orali combinati sono a rischio relativo leggermente maggiore di tumore della mammella (RR=1,24). Questo maggiore rischio si riduce gradualmente nei 10 anni successivi alla sospensione del contraccettivo orale. Poiché il tumore della mammella insorge raramente nelle donne di età inferiore ai 40 anni, l'aumento dei casi diagnosticati di questa neoplasia nelle donne che usano contraccettivi orali, o che li hanno usati in precedenza, è basso rispetto al rischio di tumore della mammella nell'arco dell'intera vita.



Estimated cumulative numbers etc.: Stime del numero cumulativo di cancri mammari su 10.000 donne diagnosticate durante 5 anni di uso e fino a 10 anni dopo il termine dell'assunzione di COC, rispetto al numero di cancri mammari diagnosticati su 10.000 donne che non hanno mai assunto COC.

Questi studi non evidenziano alcun rapporto causale. L'andamento del rischio maggiore osservato potrebbe essere riconducibile a una diagnosi più precoce della neoplasia mammaria in donne che assumono contraccettivi orali, agli effetti biologici di questi contraccettivi o a una combinazione di entrambi i fattori. I casi diagnosticati di tumore della mammella nelle donne che assumono contraccettivi orali tendono ad essere meno avanzati dal punto di vista clinico, rispetto ai casi diagnosticati nelle donne che non assumono contraccettivi orali.

Si sono riscontrate neoplasie epatiche benigne e maligne fra le donne che assumono contraccettivi orali combinati. In casi isolati queste neoplasie hanno portato ad emorragia intra-addominale con esito potenzialmente fatale. Considerare la possibilità di neoplasia epatica come diagnosi differenziale in presenza di forte dolore addominale superiore, in caso di hepatomegalia o dinanzi a segni di emorragia intra-addominale nelle donne che assumono contraccettivi orali.

### 3. Disturbi di altro tipo

Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare di questo disturbo possono essere a maggiore rischio di pancreatite se assumono un contraccettivo orale.

Nell'eventualità di compromissione acuta o cronica della funzionalità epatica, sosperderne l'uso fino alla normalizzazione dei test funzionali. In pazienti con funzione epatica compromessa potrebbe esservi un metabolismo inadeguato degli ormoni steroidei.

Controllare attentamente le donne con iperlipidemia che decidono di assumere pillole contraccettive.

Malgrado siano stati segnalati lievi innalzamenti della pressione arteriosa in molte donne che prendono contraccettivi orali, gli innalzamenti importanti dal punto di vista clinico sono rari. Se insorge ipertensione clinica persistente durante l'assunzione dei contraccettivi orali, sosperderli e curare lo stato ipertensivo. Se opportuno sarà possibile riprendere l'uso dei contraccettivi orali una volta raggiunta una pressione normotesa con la terapia anti-ipertensiva.

E' stata segnalata la possibilità dei seguenti disturbi o il loro aggravamento, sia durante la gravidanza che con l'uso dei contraccettivi orali, benché non si abbiano prove definitive del rapporto con l'uso di contraccettivi orali: ittero e/o prurito legato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistematico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, perdita di udito a causa di otosclerosi.

I contraccettivi orali potrebbero influire sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio. Pertanto, monitorare attentamente le donne diabetiche durante il periodo di assunzione dei contraccettivi orali.

Rigeviton contiene lattosio e saccarosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi e malassorbimento di glucosio-galattosio, e inoltre le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Il morbo di Crohn e la colite ulcerativa sono state associate all'impiego dei contraccettivi orali combinati.

Occasionalmente si può verificare la comparsa di cloasmi, in particolare in donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne predisposte al cloasma devono evitare l'esposizione alla luce solare o alla radiazione ultravioletta durante l'assunzione di contraccettivi orali.

#### Lesioni oculari

Si sono riscontrati casi di trombosi retinica con l'assunzione dei contraccettivi orali. Sospendere l'uso dei contraccettivi orali se insorgono perdita inesplidata della vista, parziale o completa, proptosi o diplopia, papilledema oppure lesioni vascolari retiniche.

Se insorge grave depressione durante l'uso delle pillole contraccettive, chiedere alle donne di sospendere l'assunzione e di usare un metodo contraccettivo alternativo mentre si determina se la sintomatologia possa essere dovuta all'uso del contraccettivo. Monitorare attentamente le donne con precedenti episodi depressivi e sospendere l'uso dei contraccettivi orali in caso di sintomatologia depressiva recidivante.

Non utilizzare preparati di erboristeria contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni) durante l'assunzione di Rigeviton, per via del rischio di concentrazioni plasmatiche ridotte e di effetti clinici compromessi per Rigeviton (vedere paragrafo 4.5).

### **Compromissione dell'efficacia**

L'efficacia dei contraccettivi orali potrebbe ridursi in caso di mancata assunzione delle compresse, in caso di vomito (vedere paragrafo 4.2), o con l'uso concomitante di altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 4.5).

### **Riduzione del controllo del ciclo**

Con l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato può verificarsi sanguinamento irregolare (spotting o metrorragia), particolarmente nei primi mesi d'uso. Pertanto è opportuno procedere alla valutazione di eventuale sanguinamento irregolare solo dopo un periodo di adattamento di circa 3 cicli mestruali.

Se il sanguinamento irregolare persiste, oppure si verifica dopo precedenti cicli regolari, considerare la possibilità di cause non ormonali e prendere adeguate precauzioni diagnostiche per escludere neoplasie maligne o una gravidanza. Se si escludono cause non ormonali, è possibile considerare contraccettivi orali a maggiore contenuto di ormoni.

Occasionalmente potrebbe non essere presente sangue mestruale nell'intervallo di non assunzione delle compresse. Tuttavia, se le compresse sono state assunte in base alle istruzioni riportate al paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Se, invece, l'assunzione del contraccettivo orale non è avvenuta correttamente nel periodo precedente alla prima assenza di ciclo, o o di due cicli consecutivi, escludere la possibilità di gravidanza prima di continuare l'assunzione del contraccettivo orale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Le interazioni farmacologiche che portano ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali potrebbero comportare metrorragia e mancata azione contraccettiva. Queste interazioni sono state dimostrate nel caso delle idantoina (es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina e rifampicina). Fra le altre sostanze di cui si sospetta la capacità di ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali vi sono ossicarbazepina, topiramato e griseofulvina. Sembra che il meccanismo di questa interazione si basi sulle proprietà di induzione degli enzimi epatici da parte dei suddetti principi attivi. Generalmente la massima induzione enzimatica avviene solo 2-3 settimane dopo l'inizio del trattamento, ma potrebbe continuare per almeno 4 settimane dopo la sospensione del trattamento. Si è anche riscontrata mancata azione contraccettiva con l'assunzione di antibiotici come ampicillina e tetracicline, malgrado questo meccanismo di azione debba tuttora essere chiarito.

Alle donne in terapia a breve termine con uno dei principi attivi ad induzione enzimatica sopra indicati si consiglia di ricorrere ad un metodo contraccettivo a barriera sin dall'inizio dell'assunzione del principio attivo concomitante, durante il trattamento e per 4 settimane dopo la cessazione del trattamento. Nel caso delle donne in terapia a breve termine con questi antibiotici, sarà necessario usare un metodo a barriera simultaneamente alle pillole contraccettive, ossia durante il periodo di assunzione dell'altro principio attivo e per 7 giorni successivi alla sua cessazione. Laddove queste precauzioni supplementari superano il numero di compresse nella confezione del contraccettivo, cominciare la successiva confezione di pillole senza osservare il consueto intervallo di non assunzione. In questo caso, non si osserverà sanguinamento da sospensione fino al termine della seconda confezione blister. Se non si ha sanguinamento da sospensione anche al termine della seconda confezione, la donna dovrà tornare dal medico per escludere la possibilità di gravidanza.

Nel caso di trattamenti a lungo termine, consigliare l'uso di contraccettivi di altro tipo.

### ***Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni)**

Le pazienti che assumono questo medicinale non devono usare il preparato omeopatico *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni), poiché si rischia la perdita dell'efficacia

contraccettiva. Si sono riscontrati casi di metrorragia e di gravidanze non desiderate, per via dell'induzione degli enzimi metabolizzanti il farmaco da parte dell'erba di S. Giovanni. L'induzione può persistere per almeno 2 settimane dalla cessazione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.

Anche l'uso concomitante di ritonavir potrebbe indurre enzimi epatici con un simile effetto negativo sull'efficacia contraccettiva.

Rigevidon potrebbe accrescere le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina e diazepam (e di altre benzodiazepine idrossilate), forse per via dell'inibizione dell'eliminazione epatica.

Rigevidon potrebbe potenziare la biodisponibilità della imipramina, con conseguente innalzamento del rischio di tossicità.

#### **Analisi di laboratorio**

L'uso di steroidi contraccettivi potrebbe influire sui risultati di talune analisi di laboratorio, compresi i parametri biochimici per la funzione epatica, tiroidea, surrenale e renale; i livelli plasmatici di proteine (di trasporto), come la globulina legante corticosteroidi e le frazioni di lipidi/lipoproteine; i parametri del metabolismo dei carboidrati e quelli per coagulazione e fibrinolisi. Normalmente i cambiamenti non esulano dai normali valori di riferimento di laboratorio.

Prendere visione delle informazioni di prescrizione dei medicinali concomitanti, per identificare le potenziali interazioni.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Rigevidon non è indicato durante la gravidanza. In caso di gravidanza durante l'assunzione di Rigevidon, sospendere immediatamente il trattamento.

Dal punto di vista clinico, i dati su un numero limitato di gravidanze esposte non evidenziano effetti avversi del solo levonorgestrel sul feto.

Gran parte degli studi epidemiologici condotti finora non evidenzia un aumento del rischio di difetti congeniti in bambini nati da donne che hanno assunto pillole contraccettive prima della gravidanza, né effetti teratogeni o fetotossici a seguito di inavvertita esposizione fetale ad associazioni di estrogeni e progestinici.

L'uso dei COC può influire sull'allattamento poiché essi potrebbero ridurre il volume ed alterare la composizione del latte materno. Pertanto, in generale non si consiglia l'uso dei contraccettivi orali fino allo svezzamento completo del bambino. È possibile l'escrezione di piccole aliquote di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti nel latte materno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Rigevidon non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Effetti relativamente rari ma seri, che necessitano la sospensione del trattamento:**

- Disturbi tromboembolici arteriosi (particolarmente infarto miocardico, disturbo cerebrovascolare)
- Disturbi tromboembolici venosi (flebite, embolia polmonare)
- Ipertensione arteriosa, coronaropatie
- Iperlipidemia (ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia), diabete
- mastodinia grave, mastopatia benigna
- Adenoma ipofisario con prolattinoma (in rari casi accompagnato da galattorrea)

- Seria cefalea anormale, emicrania, capogiri, disturbi della vista
- Peggioramento dell'epilessia
- Adenoma epatico, ittero colestastico
- Cloasma.

**Effetti più frequenti ma meno seri, che normalmente non necessitano la sospensione del trattamento, ma in cui potrebbe essere indicato il passaggio ad un contraccettivo orale combinato di tipo alternativo:**

- Nausea, leggera cefalea, aumento ponderale, irritabilità, sensazione di pesantezza delle gambe
- Iperestesia delle mammelle, spotting, oligomenorrea, amenorrea, alterazioni della libido
- Irritazione oculare durante l'uso delle lenti a contatto.

**In rari casi:**

- Acne, seborrea, ipertricosi
- Stati depressivi
- Vomito
- Reazioni allergiche

**Altro:** colelitiasi.

**Effetti con la sospensione del trattamento:**

- Amenorrea post-terapeutica.  
Al termine del trattamento è osservabile amenorrea anovulare (che insorge più spesso nelle donne con anamnesi di cicli irregolari). Normalmente questo disturbo scompare spontaneamente. Se persiste, verificare la presenza di malattia ipofisaria prima di prescrivere ulteriore trattamento.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti seri e dannosi a seguito di sovradosaggio. I sintomi possibili con il sovradosaggio sono: nausea, vomito e, nelle adolescenti, leggero sanguinamento vaginale. Non vi è alcun antidoto e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse  
Codice ATC: G 03 AA 07

L'effetto contraccettivo di Rigevidon si basa sull'interazione fra vari fattori, di cui i più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e le alterazioni della mucosa cervicale.

L'Indice di Pearl (numero di gravidanze/100 donne-anno) per i contraccettivi orali monofasici combinati e a bassa dose, contenenti 0,15 mg di levonorgestrel e 0,03 mg di etinilestradiolo, è 0,1 (insuccesso metodico).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

##### Levonorgestrel

*Assorbimento:*

Dopo la somministrazione orale di Rigevidon, levonorgestrel viene assorbito in modo rapido e completo, con una biodisponibilità approssimativamente del 100%, e non è soggetto a metabolismo di primo passaggio.

*Distribuzione:*

Levonorgestrel è legato principalmente all'albumina e alle proteine leganti gli ormoni sessuali (SHBG) nel plasma.

*Metabolismo:*

Il metabolismo avviene principalmente con la riduzione del gruppo  $\Delta$ 4-3-oso e con l'idrossilazione alle posizioni  $2\alpha$ ,  $1\beta$  e  $16\beta$ , seguita da coniugazione. Gran parte dei metabolici presenti nella circolazione ematica sono solfati di  $3\alpha$ ,  $5\beta$ -tetraidro-levonorgestrel, mentre l'escrezione ha principalmente luogo in forma di glucuronidi. Parte del levonorgestrel originario circola anche in forma di  $7\beta$ -solfato. I valori della clearance metabolica variano sensibilmente da soggetto a soggetto, e questo potrebbe in parte spiegare le ampie variazioni nelle concentrazioni di levonorgestrel riscontrate nelle pazienti.

*Eliminazione:*

Levonorgestrel viene eliminato con un'emivita tipica di circa 36 ore allo *steady-state*. Levonorgestrel e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine (40% - 68%), mentre circa il 16% - 48% viene escreto nelle feci.

### **Etinilestradiolo**

*Assorbimento:*

L'etinilestradiolo è assorbito in modo rapido e completo. I picchi plasmatici sono raggiunti dopo 1,5 ore. A seguito della coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta è pari a 60%. Per l'area sotto la curva e per la  $C_{max}$  è possibile prevedere leggeri aumenti nel tempo.

*Distribuzione:*

L'etinilestradiolo è legato per il 98,8% alle proteine plasmatiche - quasi esclusivamente all'albumina.

*Metabolismo:*

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica, sia nella mucosa dell'intestino tenue, sia in sede epatica. L'idrolisi dei coniugati diretti dell'etinilestradiolo mediata dalla flora intestinale produce etinilestradiolo, che risulta riassorbibile, ricreando così una circolazione enteroepatica. Il principale percorso metabolico per l'etinilestradiolo è rappresentato dall'idrossilazione mediata dal citocromo P-450, in cui i principali metaboliti sono 2-OH-Etinilestradiolo e 2-metossi-Etinilestradiolo. Il 2-OH-Etinilestradiolo è soggetto ad ulteriore metabolismo in metaboliti chimicamente reattivi.

*Eliminazione:*

L'etinilestradiolo scompare dal plasma con un'emivita tipica di circa 29 ore (26-33 ore); la clearance plasmatica va da 10 a 30 l/ora. I coniugati dell'etinilestradiolo ed i suoi metaboliti sono escreti nelle urine e nelle feci (rapporto 1:1).

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità acuta di etinilestradiolo e di levonorgestrel è modesta. Per via delle marcate differenze inter-specie, i risultati preclinici sono di limitato valore predittivo ai fini dell'applicazione degli estrogeni nell'uomo.

Negli esperimenti sugli animali gli estrogeni evidenziano effetti embriofetali già a dosi relativamente contenute; si sono osservate malformazioni del tratto urogenitale e femminizzazione dei feti maschi. Nel caso del levonorgestrel si è avuto un effetto virilizzante

nei feti femmine. Gli studi sulla tossicologia riproduttiva in ratti, topi e conigli non hanno evidenziato effetti teratogeni al di là di quelli sulla differenziazione sessuale.

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, a prescindere da quelli già discussi in altre sezioni di questo Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo:

- silice colloidale anidra
- magnesio stearato
- talco
- amido di mais
- lattosio monoidrato.

#### Rivestimento:

- saccarosio
- talco
- calcio carbonato
- titanio diossido (E171)
- copovidone K90
- Macrogol 6000
- silice colloidale anidra
- povidone K30
- carmellosa sodica.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo prodotto medicinale non richiede speciali precauzioni per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio-PVC/PVDC

Confezioni di vendita: 1×21 e 3×21 compresse rivestite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medimpex France SA

1-3 rue Caumartin

75009 Parigi

Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**