

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DAS DOSAGENS,
DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, E DOS REQUERENTES E
TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, NOS
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Medimpex France S.A.	Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Bélgica		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Dinamarca			Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Alemanha		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Grécia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Irlanda		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Itália		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Luxemburgo		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Países Baixos		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Noruega		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Portugal		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Espanha		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Suécia		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral
Reino Unido		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Comprimidos revestidos	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS APRESENTADAS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO RIGEVIDON (CONSULTAR O ANEXO I)

A exposição inadequada aos componentes activos de um contraceptivo oral combinado (COC) pode conduzir a um fracasso terapêutico, i.e. à gravidez, que afecta grandemente a vida das pessoas. A exposição inadequada pode também causar a perturbação do ciclo de controlo e aumentar a ocorrência de hemorragias intracíclicas, o que pode afectar a adesão ao tratamento e causar a descontinuação da utilização do COC.

No entanto, uma revisão da literatura sugere que ocorrem efeitos sobre a função ovária e o endométrio a doses consideravelmente mais baixas das que existem nos COC aprovados actualmente, e não corrobora a opinião de que os COC em geral têm uma margem terapêutica estreita em termos dos seus parâmetros de eficácia/segurança. Além disso, uma eficácia contraceptiva elevada com doses mais baixas do que aquelas encontradas no Rigevidon foi demonstrada em produtos comercializados. Uma eficácia contraceptiva elevada foi igualmente demonstrada relativamente a métodos baseados apenas em progestogénio em doses consideravelmente mais baixas do que aquelas encontradas nos COC.

Os COC exibem, em geral, uma grande variabilidade no que respeita à sua farmacocinética. A variabilidade intra-individual e interindividual da farmacocinética dos COC é significativa. Desta forma, do ponto de vista da farmacocinética, não há evidências que sugiram que um COC como o Rigevidon deva ser categorizado como medicamento com índice terapêutico estreito. Assim, o pré-requisito actual da bioequivalência, ou seja, a demonstração da bioequivalência no intervalo de 80 - 125%, é considerada apropriada no caso do Rigevidon, uma vez que provará de forma suficiente a sua actividade como produto essencialmente semelhante em termos da taxa e da extensão da absorção.

Com base nos factos seguintes:

- ☐ Foi demonstrada a eficácia contraceptiva de COC contendo doses ainda mais baixas do que as do Rigevidon e de medicamentos com base apenas em progestogénio com doses mais reduzidas;
- ☐ O Rigevidon encontra-se comercializado em alguns Estados-Membros sem quaisquer sinais de insuficiência quanto à sua eficácia ou segurança;
- ☐ Apesar das grandes variações interindividuais e intra-individuais das concentrações plasmáticas de esteróide, a eficácia contraceptiva elevada é demonstrada de forma consistente em relação a COC contendo 0,030 mg de etinilestradiol e 0,150 mg de levonorgestrel;
- ☐ Existe uma fraca correlação entre os níveis plasmáticos de esteróide e a eficácia contraceptiva;
- ☐ A farmacocinética dos progestogénios e do EE não reflecte, de forma adequada, os parâmetros de segurança, tais como hemorragias endometriais ou eventos adversos comuns, nem efeitos raros como o risco de tromboembolismo;
- ☐ Não existem preocupações de segurança que coloquem os COC com 0,030 mg de etinilestradiol e 0,150 mg de levonorgestrel na categoria de medicamentos com índice terapêutico estreito,

conclui-se que estudos de bioequivalência com limites mais estreitos de aceitação não iriam contribuir para a capacidade de extrapolar dados de segurança e eficácia relativamente ao

Rigevidon. Desta forma, o pré-requisito actual de bioequivalência, i.e. a demonstração de bioequivalência num intervalo de 80 – 125%, é considerado apropriado no caso do Rigevidon.

Assim, o CHMP recomendou não existirem objecções à concessão da Autorização de Introdução no Mercado do Rigevidon.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

de

Rigevidon comprimidos revestidos

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 29 para os medicamentos contendo de levonorgestrel e de etinilestradiol. O texto era válido à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Rigevidon comprimidos revestidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido contém 150 microgramas de levonorgestrel e 30 microgramas de etinilestradiol.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimidos brancos, biconvexos, circulares.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

4.2 Posologia e modo de administração

Como tomar Rigevidon?

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias, aproximadamente à mesma hora, seguindo a ordem na embalagem *blister*.

Toma-se um comprimido diariamente durante 21 dias consecutivos. Cada embalagem *blister* subsequente é iniciada após um intervalo sem comprimidos de 7 dias, durante o qual ocorrerá habitualmente uma hemorragia de privação. Esta hemorragia iniciar-se-á, geralmente, no 2º ou no 3º dia após a toma do último comprimido e pode não ter parado antes do início da embalagem *blister* seguinte.

Como iniciar Rigevidon

Sem que tenha havido utilização precedente de contraceptivos hormonais no mês anterior.

Os comprimidos devem ser iniciados no dia 1 do ciclo normal da mulher (i.e. no primeiro dia em que a mulher tem a hemorragia menstrual). É aceitável iniciar os comprimidos nos dias 2-5, mas durante o primeiro ciclo recomenda-se a utilização concomitante de um método de barreira nos primeiros 7 dias.

Mudança de outro contraceptivo oral combinado (pílulas orais combinadas, anel vaginal ou sistema transdérmico):

A mulher deve iniciar Rigevidon no dia a seguir à toma do último comprimido activo da sua embalagem *blister* anterior de pílulas contraceptivas (ou depois de ter removido o anel vaginal ou o sistema transdérmico), mas nunca mais tarde do que o dia depois do intervalo habitual sem comprimidos (ou de placebo, ou sem sistema ou sem anel) com o seu contraceptivo anterior.

Mudança de um método contraceptivo contendo somente progestagénio (pílulas de progestagénio apenas ou mini-pílulas, injeção, implante)

A mulher pode substituir a pílula à base de progestativo apenas em qualquer dia (substituir um implante no dia em que o mesmo é removido ou substituir a injeção na altura em que se deveria administrar a injeção seguinte). Em todos estes casos, a mulher deve ser aconselhada a utilizar um método de barreira concomitantemente durante os primeiros 7 dias de toma dos comprimidos.

Após um aborto ocorrido no 1º trimestre

A mulher pode iniciar a toma de comprimidos imediatamente. Neste caso, não é necessário tomar precauções contraceptivas adicionais.

Após o parto ou um aborto ocorrido no 2º trimestre

No caso de mulheres a amamentar – ver secção 4.6.

A mulher deve ser aconselhada a iniciar no dia 21-28 após o parto ou após um aborto no 2º trimestre, já que existe um risco acrescido de distúrbios tromboembólicos durante o período pós-parto. Se ela começar mais tarde do que isto, deve ser aconselhada a utilizar um método de barreira concomitantemente durante os primeiros 7 dias de toma dos comprimidos. Contudo, se já ocorreram relações sexuais, deve excluir-se uma possível gravidez antes de iniciar os comprimidos ou a mulher deverá esperar pelo aparecimento da sua primeira hemorragia menstrual.

Esquecimento de um comprimido

Se a mulher se esqueceu de tomar um comprimido durante menos de 12 horas, não há redução da protecção contraceptiva. A mulher deve tomar o comprimido assim que se lembrar e os restantes comprimidos deverão ser tomados como é habitual.

Se o atraso exceder as 12 horas, a protecção contraceptiva pode ser reduzida. A gestão dos comprimidos não tomados pode ser controlada seguindo as duas seguintes regras básicas:

1. Os comprimidos nunca devem ser atrasados durante mais de 7 dias.
2. São necessários sete dias de toma ininterrupta dos comprimidos para se manter uma supressão adequada do eixo hipotálamo-pituitária-ovário.

Assim, pode-se seguir o seguinte conselho na prática diária:

Semana 1:

A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isto signifique tomar 2 comprimidos ao mesmo tempo. Daí em diante, continua a tomar os comprimidos à hora habitual do dia. Tem de utilizar concomitantemente um método de barreira, por ex. um preservativo, durante os 7 dias seguintes. Se tiverem ocorrido relações sexuais durante os 7 dias precedentes, deve considerar-se a possibilidade de uma gravidez. Quantos mais comprimidos forem esquecidos e quanto mais próximo do intervalo habitual sem comprimidos isto ocorrer, maior é o risco de gravidez.

Semana 2:

A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isto signifique tomar 2 comprimidos ao mesmo tempo. Daí em diante, continua a tomar os comprimidos à hora habitual do dia. Desde que os comprimidos tenham sido tomados correctamente durante os 7 dias que precederam o esquecimento do comprimido, não é necessário tomar medidas contraceptivas adicionais. Contudo, se não for este o caso, ou se a mulher se esqueceu de tomar mais de 1 comprimido, ela deve ser aconselhada a utilizar outro método contraceptivo durante 7 dias.

Semana 3:

O risco de falência contraceptiva é iminente devido ao intervalo sem comprimidos que se segue. Contudo, é possível prevenir uma redução da protecção contraceptiva ajustando a toma de comprimidos. Assim, não é necessário tomar precauções contraceptivas adicionais se se seguir uma das duas alternativas indicadas abaixo, desde que todos os comprimidos tenham sido tomados correctamente durante os 7 dias que precederam o comprimido esquecido. Não sendo este o caso, a mulher deve ser aconselhada a seguir a primeira das

duas alternativas e a utilizar concomitantemente outro método contraceptivo durante os 7 dias seguintes.

1. A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isto signifique tomar 2 comprimidos ao mesmo tempo. Daí em diante, ela deverá continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Ela deverá iniciar a embalagem *blister* seguinte imediatamente depois de tomar o último comprimido da embalagem *blister* presente, i.e. não haverá um intervalo sem comprimidos entre as embalagens *blister*. É pouco provável que ocorra hemorragia de privação até ao final da segunda embalagem *blister*, mas podem ocorrer algumas pequenas perdas de sangue inesperadas ou hemorragias intra-cíclicas durante os dias em que ela estiver a tomar os comprimidos.
2. A mulher também pode ser aconselhada a deixar de tomar os comprimidos da embalagem *blister* presente. Neste caso, ela deve fazer um intervalo de 7 dias sem comprimidos, incluindo os dias em que se esqueceu de tomar os seus comprimidos e começar depois a embalagem *blister* seguinte.

Se a mulher não tomou alguns comprimidos e não teve a hemorragia de privação durante o primeiro intervalo sem comprimidos normal, deve considerar-se a possibilidade de uma gravidez.

Conselho em caso de vômitos/diarreia

Se ocorrerem vômitos até 3-4 horas depois de tomarem os comprimidos, a absorção pode não ser completa. Neste caso, deve seguir-se o conselho descrito acima para os comprimidos que não foram tomados. A diarreia pode reduzir a eficácia ao evitar uma absorção completa. Se a mulher não quiser alterar a sua toma habitual de comprimidos, ela deverá tomar o(s) comprimido(s) adicional(is) e necessário(s) de outra embalagem *blister*.

Como atrasar ou deslocar um período:

Para atrasar um período, a mulher deve continuar a tomar a embalagem *blister* seguinte de Rigevidon, depois de ter tomado o último comprimido da embalagem presente, sem fazer um intervalo sem comprimidos. O prolongamento das tomas pode ser feito durante o período de tempo desejado até ao fim da segunda embalagem *blister*. Durante o prolongamento, a mulher pode ter hemorragias intra-cíclicas ou pequenas perdas de sangue. A toma regular de Rigevidon é retomada após o intervalo habitual de 7 dias sem comprimidos.

Para transferir o período para outro dia da semana, sem ser aquele em que a mulher está habituada com a presente toma de comprimidos, ela pode ser aconselhada a encurtar o intervalo sem comprimidos seguinte tantos dias quanto seja desejável. Quanto mais curto o intervalo, maior o risco de ela não vir a ter hemorragia de privação e poderá ter hemorragias intra-cíclicas ou pequenas perdas de sangue inesperadas durante a segunda embalagem *blister* (que é também o caso quando se atrasa o período). É importante salientar que o intervalo sem comprimidos não deve ser prolongado.

4.3 Contra-indicações

Os contraceptivos combinados não devem ser utilizados na presença das situações abaixo mencionadas. Caso ocorra uma das seguintes situações pela primeira vez durante a toma de contraceptivos orais, a sua utilização deve ser imediatamente descontinuada:

- Tromboembolismo venoso ou história clínica de tromboembolismo venoso (trombose das veias profundas, embolia pulmonar) com ou sem factores de risco (ver secção 4.4)
- Tromboembolismo arterial ou história clínica de tromboembolismo arterial, em particular, enfarte do miocárdio, doença vascular cerebral (ver secção 4.4)

- Factores de risco consideráveis ou múltiplos de trombose venosa ou arterial (ver secção 4.4)
- Sintomas prodromais anteriores de trombose (por ex. isquemia cerebral transitória, angina de peito)
- Gravidez ou suspeita de gravidez (ver secção 4.6)
- Distúrbios cardiovasculares, i.e. doenças cardíacas, valvulopatia, distúrbios arritmicos
- Hipertensão grave
- Diabetes complicada com micro ou macroangiopatia
- Afecção ocular de origem vascular
- Tumores malignos da mama
- Tumores malignos do endométrio ou existência ou suspeita de outra doença neoplásica dependente de estrogénios
- Doenças hepáticas graves ou recentes, nas quais os testes de função hepática não normalizaram
- Tumores hepáticos benignos ou malignos, presentes ou anteriores
- Hemorragia vaginal não diagnosticada
- Enxaqueca com sintomas neurológicos focais
- Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação e exames antes de iniciar a toma dos contraceptivos orais combinados

Antes de iniciar ou de retomar o tratamento com contraceptivos orais, deve obter-se a história clínica pessoal e familiar completa e deve fazer-se um exame físico, de acordo com as contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver “Advertências” nesta secção). Este deve ser repetido pelo menos uma vez por ano, durante a utilização dos contraceptivos orais. As avaliações médicas periódicas também são importantes já que as contra-indicações (por ex. isquemia cerebral transitória) ou os factores de risco (por ex. distúrbios hereditários de trombose venosa ou arterial) podem ocorrer pela primeira vez durante a utilização de contraceptivos orais. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser ajustadas à mulher individual mas devem, em geral, incluir uma referência especial à pressão arterial, às mamas, ao abdómen e órgãos abdominais, incluindo uma citologia do colo do útero e análises laboratoriais relevantes.

Advertências

As mulheres devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra o HIV (SIDA) ou contra outras infecções sexualmente transmitidas (IST). Se houver um risco de IST/HIV, recomenda-se a utilização correcta e consistente de preservativos, quer isoladamente quer com outro método contraceptivo.

O tabagismo aumenta o risco de efeitos secundários cardiovasculares graves derivados da utilização de contraceptivos orais. Este risco aumenta com a idade e com a extensão do tabagismo e é particularmente marcado em mulheres com mais de 35 anos de idade. Todas as mulheres que utilizam contraceptivos orais devem ser fortemente aconselhadas a não fumar. Deve considerar-se a utilização de outros métodos de contracepção nas mulheres com mais de 35 anos de idade que fumam.

Se qualquer um dos factores de risco abaixo descritos estiver presente em qualquer mulher individual, devem ponderar-se os benefícios da contracepção oral de combinação contra os possíveis riscos, em cada caso individual, e os mesmos devem ser discutidos com a mulher antes de se iniciar a contracepção de combinação. Em caso de agravamento, de exacerbação ou de aparecimento pela primeira vez de qualquer uma destas afecções ou factores de risco, a mulher deve ser aconselhada a contactar o seu médico. O médico deve então decidir se se deve descontinuar a utilização dos contraceptivos orais.

1. Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos indicam haver uma relação entre a utilização de contraceptivos orais e um aumento do risco de trombose arterial e venosa e de doenças tromboembólicas, como o enfarte do miocárdio, o acidente vascular cerebral, a trombose das veias profundas (TVP) e distúrbios embólicos pulmonares.

O tratamento deve ser interrompido se ocorrerem sintomas indicadores de complicações iminentes: cefaleias anormais graves, distúrbios visuais, aumento da pressão arterial, sinais clínicos de trombose das veias profundas ou de distúrbios embólicos pulmonares.

Pode ocorrer tromboembolismo venoso (TEV) na forma de trombose das veias profundas e/ou de um distúrbio embólico pulmonar com qualquer contraceptivo oral. A ocorrência aproximada de TEV nas utentes de contraceptivos orais com um baixo teor de estrogénios (menos de 50 microgramas de etinilestradiol) vai até 4/10000 anos-mulher em comparação com 0,5-1/10000 anos-mulher nas não utentes. A ocorrência de TEV durante a utilização de contraceptivos orais é, no entanto, muito mais baixa do que a ocorrência relacionada com a gravidez (i.e. 6/10000 anos-mulher).

Foram muito raramente comunicadas trombozes noutros vasos sanguíneos, i.e. em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina, em utentes de contraceptivos orais. Não existe um consenso quanto ao facto destas ocorrências estarem relacionadas com a utilização de contraceptivos orais.

O risco de desenvolvimento de tromboembolismo (venoso e/ou arterial) aumenta com:

- Idade.
- Tabagismo (as mulheres com mais de 35 anos de idade devem ser aconselhadas a não fumar se desejarem utilizar contraceptivos orais de combinação).
- Predisposição hereditária (por ex. tromboembolismo venoso ou arterial em irmãos ou em progenitores numa idade relativamente jovem). Em caso de suspeita de predisposição hereditária a mulher deve ser referenciada a um especialista antes de decidir se vai utilizar contracepção oral.
- Obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensão.
- Doença valvular.
- Fibrilhação auricular.
- Imobilização prolongada, uma cirurgia importante, uma cirurgia aos membros inferiores ou trauma importante. Nestes casos, recomenda-se que o tratamento com os contraceptivos orais seja descontinuado (no caso de cirurgia electiva, pelo menos, 4 semanas antes da operação) e só deve ser retomado 2 semanas após remobilização completa.

Não existe um consenso no que diz respeito ao papel possível das veias varicosas e da tromboflebite superficial no tromboembolismo venoso.

O aumento do risco de tromboembolismo durante o período de puerpério tem de ser tido em consideração (para obter informações adicionais – ver secção 4.6).

Outras situações médicas que foram relacionadas com distúrbios circulatórios incluem a diabetes mellitus, o lúpus eritematoso sistémico, o síndrome hemolítico urémico, a doença intestinal inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e a drepanocitose.

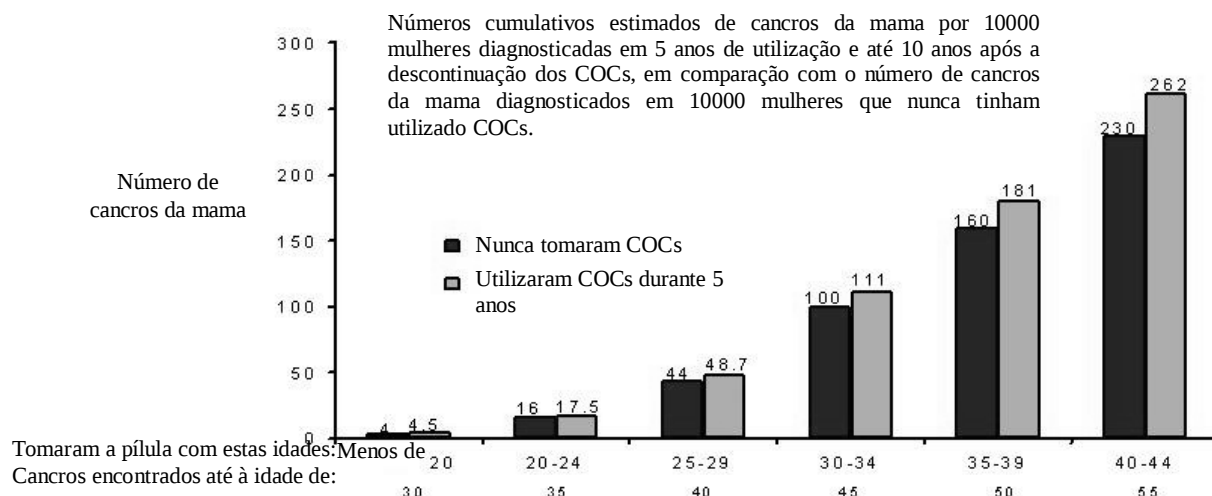
Um aumento da frequência ou da gravidade das enxaquecas (que pode ser prodromal de uma doença vascular cerebral) durante a utilização de contraceptivos orais deve levar à consideração de uma descontinuação imediata dos contraceptivos orais.

Os factores bioquímicos que indicam uma predisposição hereditária ou adquirida para a trombose venosa ou arterial incluem a resistência à proteína C activada (APC), a hiperhomocisteinemia, a deficiência de antitrombina III, a deficiência de proteína C, a deficiência de proteína S, os anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpus).

2. Tumores:

Em alguns estudos epidemiológicos foi comunicado um maior risco de cancro do colo do útero em utentes a longo prazo de contraceptivos orais, mas não foi ainda suficientemente clarificado até que ponto é que estes dados poderão ser influenciados pelos impactos associados ao comportamento sexual e a outros factores como o vírus do papiloma humano (HPV).

Uma meta-análise feita com 54 estudos epidemiológicos demonstrou que as mulheres que utilizam contraceptivos orais combinados apresentam um risco relativo ligeiramente aumentado ($RR=1,24$) de lhes ser diagnosticado cancro da mama. Este risco aumentado diminuiu gradualmente durante 10 anos após a cessação da contracepção oral. Como o cancro da mama é uma doença rara em mulheres com menos de 40 anos de idade, o aumento do número de casos de cancro da mama diagnosticados em utentes correntes e anteriores de contraceptivos orais é baixo em comparação com o risco de adquirirem cancro da mama durante toda a sua vida.



Estes estudos não avançam evidências de uma relação causal. O padrão de risco aumentado que foi observado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce do cancro da mama em utentes de contraceptivos orais, aos efeitos biológicos de contraceptivos orais ou a uma combinação de ambos. Os casos diagnosticados de cancro da mama em utentes de contraceptivos orais têm tendência para serem menos avançados, em termos clínicos, comparativamente com os casos de cancro da mama diagnosticados em não utentes.

Foram referidos tumores hepáticos benignos e malignos em utentes de contraceptivos orais combinados. Estes tumores têm, em casos isolados, levado a hemorragias intra-abdominais com perigo de vida. Um tumor hepático tem de ser considerado como diagnóstico diferencial quando ocorrer dor violenta na parte superior do abdómen, se houver hepatomegalia ou se houverem sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres a tomarem contraceptivos orais.

3. Outras doenças

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar de tal, podem apresentar um risco aumentado de pancreatite ao tomarem contraceptivos orais.

No caso de disfunção aguda ou crónica da função hepática, deve suspender-se o uso da preparação até as provas da função hepática voltarem ao normal. As hormonas esteróides podem ser fracamente metabolizadas nas doentes com uma função hepática alterada.

As mulheres hiperlipidémicas devem ser cuidadosamente monitorizadas se optarem por utilizar pílulas contraceptivas.

Embora tenham sido comunicados ligeiros aumentos da pressão arterial em muitas mulheres a tomarem contraceptivos orais, são raros os aumentos clinicamente significativos da pressão arterial. No caso de se desenvolver hipertensão clínica persistente durante o tratamento com contraceptivos orais, os mesmos devem ser descontinuados e a hipertensão tratada. A contraceção oral pode ser retomada, se for apropriado, quando se tiverem obtido valores normotensos com a terapêutica anti-hipertensora.

Foi comunicado que as seguintes doenças podem ocorrer ou agravarem-se, tanto durante a gravidez como durante a utilização de contraceptivos orais, mas a evidência de uma relação com a utilização de contraceptivos orais não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase, aparecimento de cálculos biliares, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição devido a otosclerose.

Os contraceptivos orais podem ter uma influência na resistência periférica à insulina e na tolerância à glucose. Por conseguinte, as diabéticas devem ser cuidadosamente monitorizadas durante a utilização de contraceptivos orais.

O Rigevidon contém lactose e sacarose. As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência de lactase de Lapp ou de má absorção de glucose-galactose ou com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, não devem tomar este medicamento.

A doença de Crohn e a colite ulcerosa foram associadas à utilização de contraceptivos orais combinados.

Pode ocorrer ocasionalmente cloasma, em particular, em mulheres com uma história clínica de cloasma na gravidez. As mulheres com tendência para cloasma devem evitar a exposição à luz solar ou a radiação ultravioleta enquanto estiverem a tomar contraceptivos orais.

Lesões oculares

Foram referidos casos de trombose da retina com a utilização de contraceptivos orais. Os contraceptivos orais devem ser descontinuados se houver uma inexplicável perda parcial ou total da visão, desencadeamento de proptose ou diplopia, papiledema ou lesões vasculares da retina.

As mulheres que ficam gravemente deprimidas com a utilização de pílulas contraceptivas devem deixar de tomar as mesmas e devem ser aconselhadas a utilizarem um método contraceptivo alternativo enquanto se tenta determinar se os sintomas são devidos à preparação de contraceptivos orais. As mulheres que sofreram anteriormente de depressão devem ser cuidadosamente monitorizadas e devem deixar de tomar a preparação de contraceptivos orais se os sintomas de depressão forem reincidentes.

As preparações herbárias que contêm hipericão (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizadas enquanto estiver a tomar Rigevidon, devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e à redução dos efeitos clínicos de Rigevidon (ver secção 4.5).

Eficácia reduzida

A eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida no caso de comprimidos que não foram tomados ou de vômitos (ver secção 4.2) ou de utilização concomitante de outros medicamentos (ver secção 4.5).

Controlo reduzido do ciclo

Podem ocorrer hemorragias irregulares (pequenas perdas de sangue inesperadas ou hemorragias intracíclicas) com todos os contraceptivos orais combinados, especialmente, durante os primeiros meses. Logo, a avaliação de qualquer hemorragia irregular deve ser considerada após um período de adaptação de, aproximadamente, 3 ciclos.

Se as irregularidades hemorrágicas persistirem ou ocorrerem depois de ciclos anteriormente normais, então devem ser tidas em consideração causas não hormonais e há indicação de medidas de diagnóstico adequadas de modo a excluir uma doença maligna ou uma gravidez. Se as causas não hormonais forem excluídas, deverá considerar-se a necessidade de contraceptivos orais com um teor hormonal mais elevado.

Ocasionalmente, poderão não ocorrer de todo hemorragias de privação durante o intervalo sem comprimidos. Se os comprimidos forem tomados de acordo com as instruções descritas na secção 4.2, não é provável que a mulher esteja grávida. Se, contudo, o contraceptivo oral não tiver sido tomado de acordo com as instruções antes da primeira hemorragia de privação omissa ou no caso de não aparecerem duas hemorragias de privação, deve excluir-se a possibilidade de gravidez antes de se continuar a tomar o contraceptivo oral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

As interações medicamentosas que resultam num aumento da depuração das hormonas sexuais podem levar à ocorrência de hemorragias intracíclicas e ao insucesso contraceptivo. Isto foi demonstrado com as hidantoínas (por ex., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina). Outras substâncias activas que se suspeita serem capazes de reduzir a eficácia dos contraceptivos orais incluem a oxcarbazepina, o topiramato e a griseofulvina. O mecanismo de acção parece ter por base as propriedades indutoras das enzimas hepáticas destas substâncias activas. Geralmente só se observa indução máxima das enzimas 2-3 semanas após o início do tratamento, mas pode então persistir durante pelo menos 4 semanas após a cessação do tratamento. O insucesso contraceptivo também foi referido com antibióticos, tais como a ampicilina e as tetraciclina, embora o mecanismo de acção não esteja ainda clarificado.

Para a utilização a curto prazo destas substâncias activas indutoras de enzimas, recomenda-se a utilização adicional de métodos de barreira desde o momento de início da substância activa concomitante, durante o tratamento e durante 4 semanas após a cessação do tratamento. As mulheres a fazerem tratamento a curto prazo com estes antibióticos devem utilizar um método de barreira, temporária e concomitantemente, com as pílulas contraceptivas, i.e. durante o período de toma concomitante de outras substâncias activas e durante 7 dias após a cessação da referida substância activa. Se estas precauções adicionais ultrapassarem o fim da embalagem, a embalagem seguinte deve ser iniciada sem se fazer um intervalo. Neste caso, não é de se esperar que ocorra hemorragia de privação até ao final da segunda embalagem. Se a doente não tiver uma hemorragia de privação no final da segunda embalagem, ela deve consultar o seu médico para excluir a possibilidade de gravidez.

As utentes a longo prazo destes medicamentos devem ser aconselhadas a utilizarem outros contraceptivos.

***Hypericum perforatum* (Hipericão)**

A preparação herbária de hipericão (*Hypericum perforatum*) não deve ser tomada concomitantemente com este medicamento, já que poderia potencialmente conduzir a uma perda do efeito contraceptivo. Foram reportadas hemorragias intra-cíclicas e gravidezes não intencionadas. Isto deve-se à indução de enzimas metabolizadoras do fármaco por parte do hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a cessação do tratamento com o hipericão.

O uso concomitante de ritonavir também pode induzir enzimas hepáticas com um efeito negativo similar ao nível da eficácia contraceptiva.

O Rigevidon pode aumentar a concentração plasmática da ciclosporina e do diazepam (e de outras benzodiazepinas que são hidroxiladas), possivelmente por inibição da eliminação hepática.

O Rigevidon pode aumentar a biodisponibilidade da imipramina levando a um aumento do risco de toxicidade.

Análises laboratoriais

A utilização de esteróides contraceptivos pode ter uma influência nos resultados de certas análises laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos referentes à função hepática, tireoideia, supra-renal e renal; nos níveis plasmáticos de proteínas (de transporte), por ex. a globulina de ligação aos corticosteróides e as fracções lipídicas/lipoproteicas; nos parâmetros referentes ao metabolismo dos hidratos de carbono e nos parâmetros referentes à coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem nos valores laboratoriais normais de referência.

Deve consultar-se a informação de prescrição relativamente à medicação concomitante para identificar interações potenciais.

4.6 Gravidez e aleitamento

O Rigevidon não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante a medicação com Rigevidon, o tratamento deve ser imediatamente suspenso.

Em termos clínicos, os dados existentes sobre um número limitado de gravidezes expostas indicam não haver efeitos adversos com levonorgestrel isoladamente no feto.

Os resultados da maior parte dos estudos epidemiológicos feitos até à data, não revelam nem um aumento do risco de deficiências congénitas nas crianças que nasceram de mulheres a tomarem pílulas contraceptivas antes da gravidez, nem quaisquer efeitos teratogénicos nem fetotóxicos no caso de uma exposição fetal inadvertida a combinações de estrogénios e de progestativos.

O aleitamento pode ser influenciado pelos COCs, já que os mesmos podem reduzir a quantidade de leite humano e alterar a sua composição. Logo, a utilização de contraceptivos orais não pode, geralmente, ser recomendada até a mãe a amamentar ter desmamado por completo o seu bebé. Pequenas quantidades de esteróides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos podem ser excretadas com o leite.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Rigevidon não tem influência ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Acontecimentos relativamente raros, mas graves, que exigem a interrupção do tratamento:

- doenças tromboembólicas arteriais (em particular enfarte do miocárdio, doença vascular cerebral)
- doenças tromboembólicas venosas (flebite, embolia pulmonar)
- hipertensão arterial, coronariopatias
- hiperlipidemia (hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia), diabetes
- mastodinia grave, mastopatia benigna
- adenoma hipofisário com prolactinoma (raramente acompanhado por galactorreia)
- cefaleias anormais graves, enxaqueca, vertigens, distúrbios visuais
- agravamento da epilepsia
- adenoma hepático, icterícia colestática
- cloasma.

Acontecimentos menores mas mais frequentes que geralmente não requerem a interrupção do tratamento, mas que poderão implicar a consideração de mudança para outro contraceptivo oral combinado:

- náuseas, cefaleias ligeiras, aumento de peso, irritabilidade, sensação de peso nas pernas
- dor mamária à palpação, ligeiras perdas de sangue inesperadas, oligomenorreia, amenorreia, alterações da libido
- irritação ocular durante a utilização de lentes de contacto.

Raramente:

- acne, seborreia, hipertricose
- depressões;
- vômitos;
- reacções alérgicas.

Outros: colelitíase.

Efeitos que surgiram com a cessação do tratamento:

- amenorreia pós-terapêutica.

Amenorreia com anovulação (é mais frequente em mulheres com uma história clínica de ciclos irregulares) pode ser observada com a suspensão do tratamento. Geralmente desaparece espontaneamente. Se tiver uma duração mais prolongada, deve-se verificar se há doença hipofisária antes de se fazer qualquer prescrição.

4.9 Sobredosagem

Não houve notificação de efeitos graves, prejudiciais após uma sobredosagem. Os sintomas que podem ocorrer relacionados com uma sobredosagem são: náuseas, vômitos e, em raparigas jovens, uma ligeira hemorragia vaginal. Não existe um antídoto e os tratamentos adicionais devem ser sintomáticos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Progestativos e estrogénios, combinações fixas.
Código ATC: G 03 AA 07

O efeito contraceptivo de Rigevidon tem por base a interacção entre vários factores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações no muco do colo do útero.

O índice de Pearl (número de gravidezes/100 anos mulher) para os contraceptivos orais combinados monofásicos de baixa dose, contendo 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol é de 0,1 (insucesso do método).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Levonorgestrel

Absorção:

O levonorgestrel é rápida e completamente absorvido após a administração oral de Rigevidon. A biodisponibilidade é de, aproximadamente, 100% e o levonorgestrel não é sujeito a metabolismo de primeira passagem.

Distribuição:

O levonorgestrel encontra-se largamente ligado à albumina e às SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin* - Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais) no plasma.

Metabolismo:

O metabolismo ocorre, principalmente, com a redução do grupo $\Delta 4$ -3-oxo e com a hidroxilação nas posições 2 α , 1 β e 16 β , seguida de conjugação. A maioria dos metabolitos que circulam no sangue são sulfatos de 3 α , 5 β -tetrahydro-levonorgestrel, enquanto que a excreção ocorre principalmente na forma de glucuronidos. Parte do levonorgestrel original também circula na forma de 17 β -sulfato. A depuração metabólica é sujeita a uma variação inter-individual acentuada que pode explicar, em parte, a grande variação nas concentrações de levonorgestrel observadas entre as doentes.

Eliminação:

O levonorgestrel é eliminado com um $T_{1/2}$ médio de, aproximadamente, 36 horas no estado estacionário. O levonorgestrel e os seus metabolitos são primariamente excretados na urina (40% a 68%) e, aproximadamente, 16% a 48% são excretados nas fezes.

Etinilestradiol

Absorção:

O etinilestradiol é rápida e completamente absorvido e os níveis plasmáticos máximos são atingidos após 1,5 horas. Após a conjugação pré-sistémica e o metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta é de 60%. É de esperar que a área sob a curva e a C_{max} aumentem ligeiramente com o tempo.

Distribuição:

O etinilestradiol encontra-se ligado numa extensão de 98,8% às proteínas do plasma, quase exclusivamente à albumina.

Metabolismo:

O etinilestradiol sofre conjugação pré-sistémica tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. A hidrólise dos conjugados directos do etinilestradiol pela flora intestinal origina o etinilestradiol que pode ser reabsorvido, criando assim uma circulação enterohepática. A via primária do metabolismo do etinilestradiol é a hidroxilação mediada pelo citocromo P-450, na qual os metabolitos primários são o 2-OH-etinilestradiol e o 2-metoxi-etinilestradiol. O 2-OH-etinilestradiol é ainda metabolizado para dar origem a metabolitos quimicamente reactivos.

Eliminação:

O etinilestradiol desaparece do plasma com um $T_{1/2}$ de aproximadamente 29 horas (26-33 horas), a depuração plasmática varia entre 10-30 l/hora. A excreção de conjugados do etinilestradiol e dos seus metabolitos ocorre através da urina e das fezes (razão de 1:1).

5.3. Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda provocada pelo etinilestradiol e pelo levonorgestrel é baixa. Devido a acentuadas diferenças entre as espécies, os resultados pré-clínicos possuem um valor prognóstico limitado no que respeita à aplicação de estrogénios em humanos.

Em animais experimentais, os estrogénios apresentaram um efeito embrioletal com doses relativamente baixas; observaram-se malformações do tracto urogenital e ainda a feminização de fetos masculinos. O levonorgestrel apresentou um efeito masculinizante em fetos femininos. Estudos de toxicologia da reprodução efectuados em ratos, em ratinhos e em coelhos não revelaram qualquer indício de teratogenicidade para além do efeito sobre a diferenciação sexual.

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, de genotoxicidade e de potencial carcinogénico não revelaram quaisquer riscos humanos específicos para além dos que foram discutidos noutras secções do RCM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

- sílica anidra coloidal
- estearato de magnésio
- talco
- amido de milho
- lactose monohidratada.

Revestimento:

- sacarose
- talco
- carbonato de cálcio
- dióxido de titânio (E171)
- copovidona K90
- Macrogol 6000
- sílica anidra coloidal
- povidona K30
- carmelose sódica.

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

4 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio-PVC/PVDC

Apresentações: 1×21 e 3×21 comprimidos revestidos

Nem todas as apresentações poderão estar comercializadas.

6.6. Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

- 7. Titular da autorização de introdução no mercado**
Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
75009 Paris
França
- 8. Número da autorização de introdução no mercado**
- 9. Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado**
- 10. Data da revisão do texto**
-