

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VAGAN 0,120 mg/0,015 mg ogni 24 ore, dispositivo vaginale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VAGAN contiene 11 mg Etonogestrel e 3,474 mg etinilestradiolo. L'anello rilascia Etonogestrel and etinilestradiolo in quantità media rispettivamente 0,120 mg and 0,015 mg, ogni 24 ore, per un periodo di 3 settimane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Dispositivo vaginale.

VAGAN è un anello flessibile, trasparente, incolore o quasi incolore con un diametro esterno di 54 mm ed un diametro della sezione trasversale di 4 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

VAGAN è indicato nelle donne in età fertile. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in donne di età compresa tra 18 e 40 anni.

La decisione di prescrivere VAGAN deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a VAGAN e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per raggiungere l'efficacia contraccettiva, VAGAN deve essere utilizzato come prescritto (vedere "Come utilizzare VAGAN" e "Come iniziare a usare VAGAN").

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di VAGAN nelle adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate.

Modo di somministrazione

#### COME UTILIZZARE VAGAN

VAGAN può essere inserito nella vagina direttamente dalla donna. Il medico deve informare la donna sulle modalità di inserimento e rimozione di VAGAN. Per l'inserimento, la donna deve scegliere una posizione a lei più comoda, ad esempio stando in piedi con una gamba alzata, accovacciata o sdraiata. VAGAN deve essere compresso ed inserito nella vagina fino a raggiungere una posizione confortevole. L'esatta posizione di VAGAN nella vagina non influenza l'effetto contraccettivo dell'anello (vedere Figura 1-4).

Una volta che VAGAN è stato inserito (vedere "Come iniziare ad usare VAGAN"), esso viene lasciato in vagina ininterrottamente per 3 settimane. La donna deve avere la buona abitudine di controllare regolarmente la presenza di VAGAN (ad esempio prima e dopo un rapporto sessuale). Nel caso in cui VAGAN venga accidentalmente espulso la donna deve seguire le istruzioni fornite

nel paragrafo 4.2 “Cosa fare se l’anello viene temporaneamente espulso dalla vagina” (per maggiori informazioni vedere anche paragrafo 4.4 “Espulsione”).

VAGAN deve essere rimosso dopo 3 settimane di uso, lo stesso giorno della settimana in cui era stato inserito. Dopo un intervallo libero da anello di una settimana, può essere inserito un nuovo anello (ad esempio, *se VAGAN viene inserito il mercoledì intorno alle 22.00, l’anello deve essere rimosso di nuovo il mercoledì della terza settimana successiva, all’incirca alle ore 22.00. Il mercoledì seguente deve essere inserito un nuovo anello*). VAGAN può essere rimosso agganciando il dito indice sotto l’anello oppure afferrando l’anello fra indice e medio e tirando verso l’esterno (*Figura 5*). L’anello usato deve essere posto nella bustina (tenere fuori dalla portata dei bambini e degli animali domestici) ed eliminato come descritto al paragrafo 6.6. L’emorragia da sospensione di solito inizia 2-3 giorni dopo la rimozione di VAGAN e potrebbe non essere completamente terminata nel momento in cui deve essere inserito il nuovo anello.

Utilizzare con altri metodi di barriera vaginale femminile

Vagan può interferire con il posizionamento e la posizione corretti di alcuni metodi di barriera femminile, come un diaframma, un cappuccio cervicale o un preservativo femminile. Questi metodi contraccettivi non devono essere utilizzati come metodi di backup con Vagan.

Figura 1



Prelevare VAGAN dalla bustina

Figura 2



Comprimere l’anello

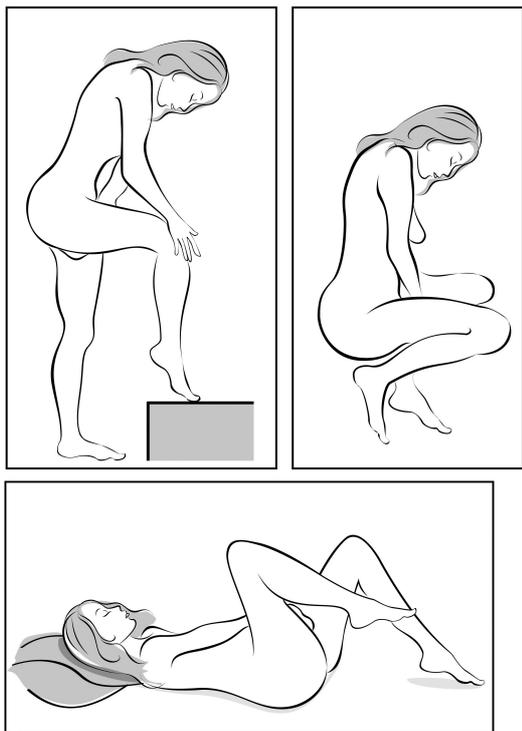


Figura 3. Scegliere una posizione a lei più comoda per inserire l'anello

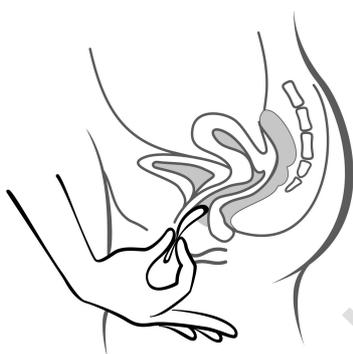


Figura 4A



Figura 4B



Figura 4C

Inserire l'anello nella vagina con una mano (Figura 4A); se necessario, le labbra possono essere divaricate con l'altra mano. Spingere l'anello nella vagina fino a sentire l'anello in posizione confortevole (Figura 4B). Lasciare l'anello inserito per 3 settimane (Figura 4C).



Figura 5:

VAGAN può essere rimosso agganciando il dito indice sotto l'anello oppure afferrando l'anello fra indice e medio e tirando verso l'esterno.

## COME INIZIARE AD USARE VAGAN

### *Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel ciclo precedente*

VAGAN deve essere inserito il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno del suo sanguinamento mestruale). E' possibile iniziare anche dal 2° al 5° giorno del ciclo, ma durante il primo ciclo, nei primi 7 giorni di utilizzo di VAGAN, si raccomanda di utilizzare in aggiunta un metodo di barriera.

### *Passaggio da un contraccettivo ormonale di tipo combinato*

La donna deve inserire VAGAN al più tardi il giorno seguente il consueto intervallo libero da pillola o libero da cerotto o seguente l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo ormonale combinato.

Se la donna ha usato il suo metodo precedente in modo coerente e corretto ed è ragionevolmente sicura di non essere incinta, può anche passare dal suo precedente contraccettivo ormonale combinato in qualunque giorno del ciclo.

L'intervallo libero da ormone del precedente metodo non deve mai essere esteso oltre il suo periodo raccomandato.

### *Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, impianto o iniezione) o da un sistema intrauterino che rilascia il progestinico (IUS)*

La donna può passare da una minipillola in qualsiasi giorno (da un impianto o da uno IUS, il giorno della rimozione, da un contraccettivo per iniezione quando è prevista la nuova iniezione), ma, in tutti i casi, deve utilizzare un ulteriore metodo di barriera nei primi 7 giorni di impiego di VAGAN.

### *Dopo un aborto al primo trimestre*

La donna può iniziare immediatamente. In questo modo non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Nel caso in cui non desideri iniziare subito, la donna deve seguire le istruzioni nel paragrafo "Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel ciclo precedente". Nel frattempo, si deve consigliare l'uso di un metodo contraccettivo alternativo.

### *Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre*

Per l'allattamento al seno vedere paragrafo 4.6.

Si deve consigliare alla donna di iniziare il trattamento durante la quarta settimana successiva al parto o all'aborto al secondo trimestre. Se si inizia più tardi, si deve consigliare alla donna di utilizzare un ulteriore metodo di barriera per i primi 7 giorni di impiego di VAGAN. Comunque, nel caso si siano già avuti rapporti sessuali, prima di iniziare il trattamento con VAGAN deve essere esclusa la gravidanza o la donna deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

## DEVIAZIONI DAL DOSAGGIO RACCOMANDATO

L'efficacia contraccettiva ed il controllo del ciclo possono essere compromessi se la donna non rispetta la posologia raccomandata. In caso di deviazione, per evitare la perdita di efficacia contraccettiva devono essere forniti i seguenti consigli:

- **Cosa fare in caso di prolungamento dell'intervallo libero da anello**

La donna deve inserire un nuovo anello non appena si ricorda di farlo. Nei successivi 7 giorni deve essere usato anche un metodo di barriera, come per esempio un profilattico. Se si sono avuti rapporti sessuali durante il periodo d'intervallo libero da anello, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Più l'intervallo libero da anello è prolungato, maggiore è il rischio di gravidanza.

- **Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina**

VAGAN deve essere lasciato nella vagina per un periodo continuativo di 3 settimane. Nel caso in cui l'anello sia accidentalmente espulso esso può essere lavato con acqua fredda o tiepida (non calda) e deve essere reinserito immediatamente.

Se VAGAN è lasciato fuori dalla vagina per un periodo **inferiore alle 3 ore**, l'efficacia contraccettiva non viene ridotta. La donna deve reinserire l'anello prima possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se VAGAN rimane fuori dalla vagina, o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per un periodo **superiore alle 3 ore durante la prima o la seconda settimana** di utilizzo, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. La donna deve reinserire l'anello non appena si ricorda di farlo. Deve essere usato un metodo di barriera, come per esempio un profilattico, fin quando VAGAN non sia rimasto in vagina continuamente per 7 giorni. Più lungo è il periodo di tempo in cui VAGAN è rimasto fuori dalla vagina e più vicino all'intervallo libero di anello è questo periodo, più elevato è il rischio di una gravidanza.

Se VAGAN è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per **più di 3 ore durante la terza settimana** del periodo di tre settimane di utilizzo, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. La donna deve gettare quell'anello e scegliere una delle seguenti due possibilità:

1. Inserire immediatamente un nuovo anello.  
Nota: l'inserimento di un nuovo anello darà inizio al successivo periodo di impiego di tre settimane. La donna può non avere una emorragia da sospensione dal suo precedente ciclo. Tuttavia, può verificarsi spotting o emorragia da rottura.
2. Avere l'emorragia da sospensione ed inserire un nuovo anello non oltre i 7 giorni successivi (7 x 24 ore) al momento in cui il precedente anello è stato rimosso o espulso.  
Nota: questa opzione deve essere scelta solo se l'anello era stato usato in modo continuativo nei precedenti 7 giorni.

Se VAGAN è rimasto fuori dalla vagina per un tempo sconosciuto, la possibilità di gravidanza dovrebbe essere considerata. Prima di inserire un nuovo anello bisogna eseguire un test di gravidanza.

- **Cosa fare in caso di uso prolungato dell'anello**

Sebbene non sia la posologia raccomandata, l'efficacia contraccettiva è ancora adeguata a patto che VAGAN sia stato usato per un massimo di 4 settimane.

La donna può rispettare il suo intervallo libero da anello di una settimana e poi inserire un nuovo anello. Se VAGAN è rimasto inserito per un periodo **superiore alle 4 settimane**, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta e deve essere esclusa l'eventualità che si sia instaurata una gravidanza prima di inserire un nuovo VAGAN.

Se la donna non ha rispettato il regime raccomandato e, successivamente, non si è verificata alcuna emorragia da sospensione nel seguente intervallo libero da anello, prima di inserire un nuovo VAGAN deve essere esclusa l'eventualità che si sia instaurata una gravidanza.

## COME SPOSTARE O RITARDARE UN CICLO MESTRUALE

Se, in casi eccezionali, occorre **ritardare** un ciclo mestruale, la donna può inserire un nuovo anello senza rispettare alcun intervallo libero da anello. L'anello successivo può essere nuovamente utilizzato per un massimo di ulteriori 3 settimane. La donna può avere emorragia vaginale o spotting. L'uso regolare di VAGAN viene poi ripreso dopo il solito intervallo di una settimana libero da anello.

Per **spostare** il proprio ciclo mestruale ad un altro giorno della settimana diverso da quello utilizzato nel suo schema attuale, si può consigliare alla donna di abbreviare il suo successivo intervallo libero da anello del numero di giorni che preferisce. Più l'intervallo libero da anello è breve, maggiore è il rischio che la donna non abbia alcuna emorragia da sospensione e che possa poi avere emorragia da rottura e spotting durante l'uso dell'anello successivo.

### 4.3 Controindicazioni

I COC non devono essere usati nelle seguenti condizioni.

Qualora durante l'uso di VAGAN compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, esso deve essere immediatamente rimosso.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
  - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave.
  - Pancreatite o storia di questa condizione se associata a grave ipertrigliceridemia.
  - Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
  - Tumori epatici (benigni o maligni), in atto o pregressi.
  - Patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o delle mammelle, se ormonodipendenti.
  - Emorragia vaginale di natura non accertata.
  - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 di VAGAN.

VAGAN è controindicato per l'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### AVVERTENZE

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l' idoneità di VAGAN deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di VAGAN debba essere interrotto.

##### 1. Disturbi circolatori

##### Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come VAGAN può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a VAGAN, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**
- Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).
- Si stima che su 10.000 donne che usano un COC a basso dosaggio che contiene levonorgestrel, circa 6<sup>1</sup> svilupperanno una TEV in un anno. Sono stati riscontrati risultati non coerenti sul rischio di TEV associato a anelli che contengono Etonogestrel ed Etinilestradiolo rispetto ai COC che contengono levonorgestrel (con stime del rischio relativo comprese tra nessun aumento, RR = 0,96 e un aumento di quasi due volte, RR = 1,90).  
Questi valori corrispondono all'incirca a 6-12 TEV all'anno per 10.000 donne che usano anelli che contengono Etonogestrel ed Etinilestradiolo.
- In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.
- La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

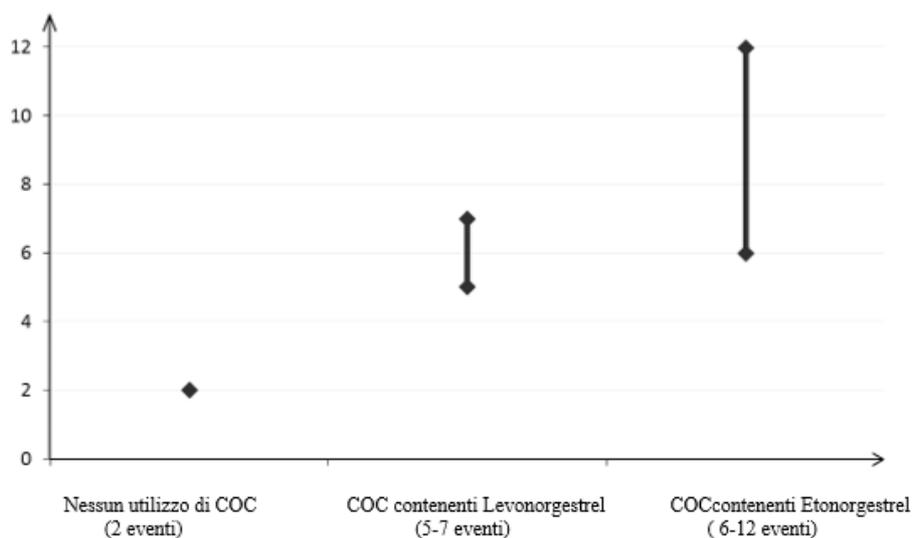
##### Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno

Numero di eventi di TEV

---

1

<sup>1</sup> Valore medio dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso



Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

### Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

VAGAN è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere sezione 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere sezione 4.3).

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore.  Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.  Se VAGAN non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.

Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

- Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.
- Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere sezione 4.6).

### **Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)**

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

### **Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)**

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di trombo embolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

### **Fattori di rischio di TEA**

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). VAGAN è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere sezione 4.3). Se una donna presenta più di

un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere sezione 4.3).

**Tabella: Fattori di rischio di TEA**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

### **Sintomi di TEA**

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC. I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;

- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di coscienza o svenimento con o senza convulsioni.
- 

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
  - fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
  - sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
  - sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
  - estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
  - battiti cardiaci accelerati o irregolari.
- In caso di TEV o TEA sospetta o confermata, il COC deve essere sospeso. Deve essere iniziata un'adeguata contraccezione a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

## 2. Tumori

- Studi epidemiologici indicano che l'uso prolungato di contraccettivi orali costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della cervice nelle donne affette da papilloma virus umano (HPV). Tuttavia continua ad esservi incertezza su quanto questo risultato sia influenzato da fattori confondenti (ad es. differenze nel numero dei partner sessuali o uso di barriere contraccettive). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di carcinoma della cervice nelle utilizzatrici di VAGAN (vedere "Esami/Visite mediche").
- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi oralicombinati hanno un rischio relativo (RR=1,24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un carcinoma della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento il cancro al seno è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale. Quanto osservato sul rischio aumentato può essere dovuto ad una precoce diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che assumono contraccettivi oralicombinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori.
- In rari casi e tumori epatici benigne e ancor più raramente tumori epatici maligni, sono stati rilevati in donne che assumono contraccettivi orali combinati. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo le pazienti in pericolo di vita. Pertanto, nella diagnosi differenziale deve essere preso in considerazione un tumore epatico quando si verificano gravi dolori addominali superiori, allargamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale nelle donne che usano VAGAN.

## 3. Altre condizioni

- Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi ormonali.
- Anche se piccoli aumenti della pressione sanguigna sono stati riportati in molte donne che utilizzano contraccettivi ormonali, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una relazione definitiva tra l'uso contraccettivo ormonale e l'ipertensione clinica.

Tuttavia, se si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa e sostenuta durante l'uso di VAGAN, allora è prudente per il medico sospendere l'uso dell'anello e trattare l'ipertensione. Se ritenuto appropriato, può essere ripreso l'uso di VAGAN se si raggiungono valori normotensivi con la terapia antipertensiva.

- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di contraccettivi ormonali è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, ma l'evidenza di una associazione con l'impiego dei contraccettivi ormonali non è nota: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi, angioedema (ereditario).
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema
- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di VAGAN finché i parametri della funzionalità epatica non sono tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi, già manifestatisi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali, richiede l'interruzione dell'uso dell'anello.
- Benché gli estrogeni ed i progestinici possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi ormonali. Tuttavia durante l'uso di VAGAN, le pazienti diabetiche debbono essere attentamente seguite specialmente nel primo mese di utilizzo.
- È stato riportato, con l'impiego di contraccettivi ormonali, il verificarsi di una nuova insorgenza o di un peggioramento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa, ma l'evidenza di una associazione con l'impiego dei contraccettivi ormonali non è nota.
- Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'uso di VAGAN, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.
- Se una donna soffre di una qualsiasi delle seguenti condizioni, può non essere in grado di inserire correttamente VAGAN o può perdere l'anello: prolasso della cervice uterina, cistocele e/o rettocele, stitichezza grave o cronica. Molto raramente sono stati segnalati casi in cui VAGAN è stato inavvertitamente inserito nell'uretra, finendo verosimilmente nella vescica. Pertanto, se si presentassero i sintomi di una cistite, nella diagnosi differenziale occorre considerare il posizionamento non corretto.
- Occasionalmente possono verificarsi casi di vaginite durante l'uso di VAGAN. Non vi sono indicazioni che l'efficacia di VAGAN possa essere influenzata dal trattamento per la vaginite, o che l'uso di VAGAN possa influenzare il trattamento per la vaginite (vedere paragrafo 4.5).
- Molto raramente è stato riportato che l'anello ha aderito al tessuto vaginale, richiedendone la rimozione da parte di personale sanitario addetto. In alcuni casi, quando il tessuto è cresciuto al di sopra dell'anello, la rimozione è stata ottenuta tagliando l'anello senza incidere il tessuto vaginale sovrastante.

Umore depresso e depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per comportamento suicidiario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il loro medico in caso di cambiamenti dell'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

#### ESAMI/VISITE MEDICHE

Prima di iniziare o riprendere l'uso di VAGAN si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione

arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4).

È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a VAGAN rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

#### RIDUZIONE DELL'EFFICACIA

L'efficacia di VAGAN può essere ridotta in caso di non conformità (paragrafo 4.2) o quando si utilizzano farmaci concomitanti che riducono la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo e/o etonogestrel (paragrafo 4.5).

#### DIMINUZIONE DEL CONTROLLO DEL CICLO

Durante l'uso di VAGAN possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o emorragia da rottura). Se le emorragie irregolari si manifestano dopo cicli precedentemente regolari mentre VAGAN viene usato seguendo la posologia raccomandata, si deve prendere in considerazione una causa non ormonale e, per escludere tumori maligni o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo libero da anello.

Se VAGAN è stato usato secondo le istruzioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da sospensione VAGAN non è stato usato correttamente o se le emorragie da sospensione mancanti sono due, si deve escludere una gravidanza prima di continuare ad utilizzare VAGAN.

#### ESPOSIZIONE DELL'UOMO ALL'ETINILESTRADIOLO ED ALL'ETONOGESTREL

Non sono stati esaminati il grado ed il possibile ruolo farmacologico dell'esposizione all'etinilestradiolo ed all'Etonogestrel del partner sessuale maschile attraverso l'assorbimento dal pene.

#### ROTTURA DELL'ANELLO

È stato segnalato che VAGAN si sia aperto durante l'uso (vedere paragrafo 4.5). Sono stati riportati danni vaginali associati alla rottura dell'anello. Si deve consigliare alla donna di rimuovere l'anello rotto e reinserire appena possibile un nuovo anello, e di usare in aggiunta un metodo di barriera, come un preservativo, per i successivi 7 giorni. Deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza e la donna deve contattare il medico.

#### ESPULSIONE

È stato riportato che VAGAN può essere espulso, per esempio se l'anello non è stato inserito in modo appropriato, durante la rimozione di un tampone assorbente, durante il rapporto sessuale o in caso di stipsi grave o cronica. Una espulsione prolungata può portare ad insuccesso dell'efficacia contraccettiva e/o emorragia da rottura.

Pertanto, per assicurare l'efficacia, si deve consigliare alla donna di verificare regolarmente la presenza di VAGAN. (per esempio prima e dopo un rapporto sessuale).

Se VAGAN è accidentalmente espulso e lasciato fuori dalla vagina per **meno di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva non è ridotta. La donna deve lavare l'anello con acqua fredda o tiepida (non calda) e reinserirlo appena possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se VAGAN è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta sia rimasto fuori dalla vagina per **più di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. In quel caso, devono essere seguiti i suggerimenti forniti nella sezione 4.2 "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI**

Nota: devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti per identificare potenziali interazioni.

##### *Effetti di altri medicinali su VAGAN*

Possono verificarsi interazioni con farmaci o prodotti a base di erbe induttori degli enzimi microsomiali, che possono risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare ad emorragia da rottura e/o insuccesso dell'efficacia contraccettiva.

##### *Gestione*

L'induzione enzimatica può già essere osservata dopo pochi giorni dal trattamento. In genere, la massima induzione enzimatica si osserva nel giro di poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia, l'induzione enzimatica può essere mantenuta per circa 4 settimane.

##### *Trattamento a breve termine*

Le donne in trattamento con farmaci o prodotti a base di erbe induttori enzimatici devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta a VAGAN.

Nota: VAGAN non deve essere usato in associazione ad un preservativo femminile, diaframma o cappuccio cervicale. Il metodo di barriera deve essere utilizzato per tutto il periodo di somministrazione concomitante del farmaco e per i 28 giorni successivi alla sua interruzione. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue oltre 3 settimane di uso di un anello, l'anello successivo dovrà essere inserito immediatamente senza osservare il consueto intervallo libero da anello.

##### *Trattamento a lungo termine*

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi induttori degli enzimi epatici, si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura.

##### *Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi ormonali combinati*

Possono verificarsi interazioni con medicinali o prodotti a base di erbe che inducono enzimi microsomiali, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450 (CYP), che possono risultare in un aumento della clearance riducendo le concentrazioni plasmatiche degli ormoni sessuali e che possono diminuire l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati, incluso VAGAN. Questi medicinali includono fenitoina, fenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alcuni inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. efavirenz) e prodotti contenenti il rimedio a base di erba di S. Giovanni.

##### *Sostanze che hanno effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi ormonali combinati*

Quando somministrati in concomitanza con contraccettivi ormonali, molte combinazioni di medicinali inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina), e/o combinazioni con medicinali per HCV (ad es. boceprevir, telaprevir), possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche dei

progestinici, incluso Etonogestrel, o degli estrogeni. In alcuni casi l'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante.

#### *Sostanze che diminuiscono la clearance dei contraccettivi ormonali combinati*

La rilevanza clinica di potenziali interazioni con inibitori enzimatici è sconosciuta.

La somministrazione concomitante con inibitori potenti (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (ad es. fluconazolo, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni sieriche di estrogeni o progestinici, incluso etonogestrel.

Sono stati segnalati casi di rottura dell'anello durante l'uso concomitante di preparati intravaginali, inclusi prodotti antimicotici, antibiotici e lubrificanti (vedere la sezione 4.4, "Anelli spezzati").

Stando a dati di farmacocinetica, gli antimicotici per uso vaginale e gli spermicidi non dovrebbero influire sull'efficacia contraccettiva e sulla sicurezza di VAGAN. Durante l'uso concomitante di ovuli antimicotici, la possibilità di rottura dell'anello può essere leggermente più alta (vedere paragrafo 4.4 "Rottura dell'anello").

I contraccettivi ormonali possono interferire con il metabolismo di altri medicinali. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina).

#### *Interazioni farmacodinamiche*

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3).

Pertanto, le utilizzatrici di VAGAN devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio, contraccezione di soli progestinici o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi regimi di associazione. VAGAN può essere ripreso 2 settimane dopo la conclusione del trattamento con questi regimi di associazione.

#### TEST DI LABORATORIO

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di determinati test di laboratorio, inclusi i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine trasporto (ad esempio la globulina che lega il corticosteroide e la globulina che lega l'ormone sessuale), frazioni lipidiche / lipoproteine, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le modifiche rimangono generalmente all'interno del normale campo di laboratorio.

#### INTERAZIONI CON I TAMPONI ASSORBENTI

I dati farmacocinetici mostrano che l'uso dei tamponi assorbenti non ha effetto sull'assorbimento sistemico degli ormoni rilasciati da VAGAN. In rare occasioni, VAGAN può essere espulso durante la rimozione di un tampone (vedere i suggerimenti in "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina").

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

VAGAN non è indicato durante la gravidanza. Se dovesse instaurarsi una gravidanza con VAGAN in situ, l'anello deve essere rimosso. Ampi studi epidemiologici non hanno rivelato alcun incremento nel rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno fatto uso di COC prima della gravidanza, né si è verificato alcun effetto teratogeno nei casi in cui un COC sia stato usato inavvertitamente durante la fase iniziale della gravidanza.

Uno studio clinico in un piccolo numero di donne ha mostrato che, a dispetto della somministrazione intravaginale, le concentrazioni intrauterine di steroidi contraccettivi con anelli che contengono Etonogestrel ed Etinilestradiolo sono simili ai livelli osservati nelle utilizzatrici di COC (vedere paragrafo 5.2).

Non è stata riportata esperienza clinica di esiti di gravidanze esposte ad anelli che contengono etonogestrel ed etinilestradiolo.

Il maggior rischio di tromboembolia venosa nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di VAGAN (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

#### Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dagli estrogeni, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso di VAGAN deve perciò essere sconsigliato fino a quando la madre non ha completato lo svezzamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

#### Fertilità

VAGAN è indicato per la prevenzione della gravidanza. Se la donna vuole smettere di usare VAGAN perché vuole rimanere incinta, si consiglia di attendere fino a quando ha una mestruazione naturale prima di provare a concepire in quanto questo la aiuterà a calcolare quando deve nascere il bambino.

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

Sulla base del profilo farmacodinamico, VAGAN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente negli studi clinici con etonogestrel/etinilestradiolo sono stati cefalea, infezioni vaginali e secrezione vaginale, ciascuno riportato dal 5-6% delle donne.

#### *Descrizione di alcune reazioni avverse*

Un incremento del rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, è stato osservato nelle donne che usano COC e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Anche altri effetti indesiderati sono stati segnalati nelle donne che usano COC: questi effetti sono discussi più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nella tabella seguente sono elencate le reazioni avverse al medicinale segnalate nelle sperimentazioni cliniche, negli studi osservazionali o durante l'uso post-marketing con anelli che contengono etonogestrel ed etinilestradiolo.

Per descrivere un certo evento avverso, viene elencato il termine MedDRA più appropriato. Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>1</sup></b>
Infezioni ed infestazioni	Infezione vaginale	Cervicite, cistite, infezione delle vie urinarie		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità, incluse angioedema e anafilassi  Esacerbazione dei sintomi di angioedema ereditario e acquisito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito		
Disturbi psichiatrici	Depressione, diminuzione della libido	Labilità affettiva, alterazioni dell'umore, sbalzi d'umore		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, emicrania	Capogiri, ipoestesia		
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista		
Patologie vascolari		Vampate di calore	Tromboembolia venosa Tromboembolia arteriosa	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Distensione addominale, diarrea, vomito, stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo prurito, eruzione	Acne	Alopecia, eczema, cutanea Orticaria		Cloasma
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale, spasmi muscolari, dolore alle estremità		

Patologie renali e urinarie		Disuria, urgenza della minzione, pollachiuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo della mammella	Dolore mammario, prurito genitale femminile, dismenorrea, dolore pelvico, secrezione vaginale	Amenorrea, fastidio mammario, aumento di volume mammario, massa in sede mammaria, polipo cervicale, sanguinamento durante il coito, dispareunia, ectropion della cervice, mastopatia fibrocistica, menorragia, metrorragia, fastidio pelvico, sindrome premestruale, spasmo uterino, sensazione di bruciore vaginale, secrezione vaginale maleodorante, dolore vaginale, fastidio vulvovaginale, secchezza vulvovaginale	Galattorrea	Disturbi Del pene
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, irritabilità, malessere edema, sensazione di corpo estraneo		Crescita eccessiva di tessuto nella sede dell'anello vaginale
Esami diagnostici	Aumento di peso	Pressione arteriosa aumentata		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Disagio correlato all'anello vaginale, espulsione dell'anello	Complicanza da dispositivo, rottura del dispositivo		Danno vaginale dovuto a rotture dell'anello

--	--	--	--	--

1) Elenco di eventi avversi basato su segnalazioni spontanee.

In associazione con l'uso di COC sono stati riportati tumori ormono-dipendenti (ad es. tumori del fegato, cancro della mammella). Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4.

Vagan è stato segnalato per disconnettersi durante l'uso (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Interazioni*

Interazione di contraccettivi ormonali con altri farmaci (induttori enzimatici) può portare a sanguinamento da rottura e/o fallimento della contraccezione (Vedi paragrafo 4.5).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: "www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse".

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio da contraccettivi ormonali. In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle ragazze, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

## **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri ginecologici, Contraccettivi intravaginali, anello vaginale con progestinico ed estrogeno, codice ATC: G02BB01.

#### Meccanismo d'azione

VAGAN contiene etonogestrel ed etinilestradiolo. L'etonogestrel è un progestinico derivato del 19-nortestosterone e si lega con elevata affinità ai recettori del progesterone negli organ bersaglio.

L'etinilestradiolo è un estrogeno largamente usato nei contraccettivi. L'effetto contraccettivo dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo si basa su vari meccanismi il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici sono stati effettuati a livello mondiale (USA, Europa e Brasile) su donne fra i 18 ed i 40 anni d'età. L'efficacia contraccettiva è apparsa per lo meno paragonabile a quella nota per i contraccettivi combinati per via orale. Nella tabella seguente sono indicati gli Indici di Pearl (numero di gravidanze per anni di utilizzo da parte di 100 donne) riscontrati negli studi clinici con l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo.

<b>Metodo di analisi</b>	<b>Indice di Pearl</b>	<b>95% CI</b>	<b>Numero</b>
<b>ITT (utilizzatrici + insuccesso del</b>	0,96	0,64 – 1,39	37,977

<b>metodo)</b>			
<b>PP (insuccesso del metodo)</b>	0,64	0,35 – 1,07	28,723

Con l'uso di COC a più alto dosaggio (0,05 mg di etinilestradiolo) il rischio di carcinoma endometriale ed ovarico è ridotto. Rimane da stabilire se ciò si applichi anche ai contraccettivi a più basso dosaggio come l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo.

#### PROFILO DEI SANGUINAMENTI

Un ampio studio comparativo verso un contraccettivo orale a base di levonorgestrel/etinilestradiolo 150/30 µg (n=512 vs n=518), che ha valutato le caratteristiche dei sanguinamenti vaginali su 13 cicli, ha mostrato una bassa incidenza di spotting o sanguinamenti intermestruali con l'anello contenente Etonogestrel / Etinilestradiolo. (2,0-6,4%). Inoltre, il sanguinamento vaginale era limitato esclusivamente all'intervallo libero da anello nella maggior parte dei soggetti (58,8-72,8%).

#### EFFETTI SULLA DENSITA' MINERALE OSSEA

Gli effetti dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo (n=76) sulla densità minerale ossea sono stati studiati in confronto ad un dispositivo intrauterino non ormonale (IUD) (n=31) per un periodo di due anni. Non sono stati osservati effetti avversi sulla massa ossea.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo nelle adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Etonogestrel

##### Assorbimento

L'Etonogestrel rilasciato dall'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo è rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime di etonogestrel, di circa 1.700 pg/mL, sono raggiunte circa una settimana dopo l'inserimento. Le concentrazioni sieriche mostrano delle lievi fluttuazioni e si riducono lentamente fino a circa 1.600 pg/mL dopo 1 settimana, 1.500 pg/mL dopo 2 settimane e 1.400 pg/mL dopo 3 settimane di uso. La biodisponibilità assoluta è di circa il 100%, che è maggiore di quella ottenuta dopo somministrazione orale. I livelli di Etonogestrel a livello della cervice ed intrauterino sono stati misurati in un piccolo numero di donne che usano l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

##### Distribuzione

L'Etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione dell'Etonogestrel è di 2,3 L/kg.

##### Biotrasformazione

L'Etonogestrel è metabolizzato attraverso le vie conosciute del metabolismo degli steroidi. La clearance sierica apparente è di circa 3,5 L/h. Non è stata trovata interazione diretta con l'etinilestradiolo somministrato in concomitanza.

##### Eliminazione

I livelli sierici di Etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 29 ore. L'Etonogestrel ed i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina/bile di circa 1,7:1. L'emivita del metabolita di escrezione è di circa 6 giorni.

## **Etinilestradiolo**

### Assorbimento

L'etinilestradiolo rilasciato dall'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo viene rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime, pari a circa 35 pg/mL, sono raggiunte dopo 3 giorni dall'inserimento e diminuiscono a 19 pg/mL dopo 1 settimana, 18 pg/mL dopo 2 settimane e 18 pg/mL dopo 3 settimane di uso. L'esposizione sistemica mensile all'etinilestradiolo (AUC<sub>0-∞</sub>) con l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo è pari a 10,9 ng·h/mL.

La biodisponibilità assoluta è all'incirca del 56%, paragonabile all'assunzione orale di etinilestradiolo. I livelli di etinilestradiolo alla cervice ed intrauterini sono stati misurati in un piccolo numero di donne che usavano l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

### Distribuzione

L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica. È stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 15 L/kg.

### Biotrasformazione

La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e come coniugati solfati e glucuronati. La clearance apparente è pari a circa 35 L/h.

### Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una grande variazione individuale nella emivita che risulta in una emivita mediana di circa 34 ore. L'etinilestradiolo immodificato non viene escreti; i metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina/bile pari a 1,3:1. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1,5 giorni.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

Non è stata studiata la farmacocinetica dell'anello contenente etonogestrel/ etinilestradiolo in adolescenti sane di sesso femminile dopo il menarca con meno di 18 anni di età.

#### *Effetto del danno renale*

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della malattia renale sulla farmacocinetica dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo.

#### *Effetto della compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della malattia epatica sulla farmacocinetica dell'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo. Tuttavia, gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati in donne con funzionalità epatica compromessa.

#### *Gruppi etnici*

Non sono stati effettuati studi formali per valutare la farmacocinetica nei gruppi etnici.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici con etinilestradiolo ed Etonogestrel non rivelano pericoli particolari per gli

esseri umani in base agli studi convenzionali sulla farmacologia di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico e tossicità nella riproduzione, oltre a quelli già noti per gli esseri umani.

#### Environmental Risk Assessment (ERA)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che il 17 $\alpha$ -etinilestradiolo e l'etonogestrel possono rappresentare un rischio per gli organismi delle acque superficiali (vedere paragrafo 6.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

Copolimero di etilene vinilacetato, 28% vinilacetato;  
Poliuretano

### **6.2 Incompatibilità**

Non competente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari temperature di conservazione.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce.

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

Bustina contenente un singolo VAGAN. La bustina è costituita da PET/Alluminio/LDPE.

La bustina protegge dalla luce e dall'umidità ed è confezionata in una scatola di cartone stampata insieme al foglio illustrativo con adesivi da apporre sul calendario per aiutare la donna a ricordare quando inserire e rimuovere l'anello.

Ciascuna scatola contiene 1, 3 o 6 anelli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per la manipolazione**

Vedere paragrafo 4.2.

VAGAN deve essere inserito al massimo un mese prima della data di scadenza che è indicata sulla confezione dopo SCAD.

La data di scadenza è riferita all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedi paragrafo 5.3). Dopo la rimozione, VAGAN deve essere inserito nella bustina e chiuso in modo appropriato. La busta chiusa deve essere scaricata con i normali rifiuti domestici o riportata in farmacia per una corretta distruzione come requisiti locali. Il VAGAN inutilizzato (o scaduto) deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali. VAGAN non deve essere eliminato nel water né collocato in sistemi di smaltimento dei rifiuti liquidi.

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

S&R Farmaceutici S.p.A.

Via dei Pioppi, 2

06083 Bastia Umbra (PG)

Italia

#### **8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE AL COMMERCIO**

045050010 - " 0,12 Mg/ 0,015 Mg Ogni 24 Ore Dispositivo Vaginale " 1 Dispositivo In Bustina  
Pet/Al/Ldpe

045050022 - " 0,12 Mg/ 0,015 Mg Ogni 24 Ore Dispositivo Vaginale " 3 Dispositivi In Bustine  
Pet/Al/Ldpe

045050034 - " 0,12 Mg/ 0,015 Mg Ogni 24 Ore Dispositivo Vaginale " 6 Dispositivi In Bustine  
Pet/Al/Ldpe

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

Data della prima autorizzazione

Data dell'ultimo rinnovo:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**