

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Strelicia 150 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 microgrammi di desogestrel e 20 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 66,35 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con impresso "L" su un lato e "1" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale

La decisione di prescrivere Strelicia 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 Strelicia e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

Come prendere Strelicia

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, nell'ordine mostrato sulla confezione blister, una al giorno per 21 giorni consecutivi. L'assunzione delle confezioni successive deve iniziare dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale solitamente si verifica un'emorragia da sospensione. Essa generalmente inizia 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e può non essere ancora terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di desogestrel negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Come iniziare ad assumere Strelicia

- *Nessun uso precedente di contraccettivo ormonale (nel mese precedente)*

L'assunzione delle compresse deve iniziare il 1° giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno delle mestruazioni). È possibile iniziare l'assunzione delle compresse anche tra il 2° e 5° giorno

del ciclo ma durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- *Passaggio da un metodo contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico)*

La donna deve iniziare il trattamento con Strelicia preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente *contraccettivo orale combinato* (l'ultima compressa contenente il principio attivo), o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente *contraccettivo orale combinato*. Nel caso sia stato utilizzato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Strelicia preferibilmente il giorno della rimozione, ma al più tardi il giorno previsto per la successiva applicazione.

- *Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS)*

La donna può cambiare in qualsiasi giorno se proviene dalla pillola a base di solo progestinico (da un impianto o da uno IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile il giorno in cui avrebbe dovuto praticare la successiva iniezione), ma in ogni caso deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto nel primo trimestre*

La donna può iniziare immediatamente, senza bisogno di prendere ulteriori misure contraccettive.

- *Dopo il parto o un aborto al secondo trimestre*

Le donne devono essere avvisate **di iniziare** il trattamento nel periodo tra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto al secondo trimestre. Se si inizia più tardi, la donna deve essere avvisata di utilizzare in più un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia se si fossero già avuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'assunzione del *contraccettivo orale combinato* si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

Se sono trascorse **meno di 12 ore** dall'ora di assunzione abituale di qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve prendere la compressa appena se ne ricorda e deve continuare a prendere le altre compresse all'ora abituale.

Se sono trascorse **più di 12 ore** dall'ora di assunzione abituale di qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva può essere ridotta.

La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due regole basilari seguenti:

1. l'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni
2. sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Nella pratica quotidiana si può quindi consigliare quanto segue:

- *Settimana 1*

La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata appena si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. Inoltre, usare per i successivi 7 giorni un metodo di barriera aggiuntivo,

quale un profilattico. Nel caso si siano avuti rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, esiste la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e quanto più tale dimenticanza è vicina all'intervallo usuale senza compresse, tanto più elevato sarà il rischio di una gravidanza.

- *Settimana 2*

La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata appena si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. Qualora la donna abbia assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario usare precauzioni contraccettive aggiuntive. Se sono state dimenticate più compresse, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- *Settimana 3*

Il rischio che l'affidabilità sia ridotta è maggiore in quanto si avvicina l'intervallo di 7 giorni senza compresse. Modificando l'assunzione delle compresse è ancora possibile impedire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due opzioni seguenti, non è quindi necessario usare precauzioni contraccettive aggiuntive a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata siano state assunte correttamente tutte le compresse. In caso contrario, deve essere seguita la prima delle due opzioni e si devono usare precauzioni aggiuntive per i successivi 7 giorni.

1. La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata appena si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. L'assunzione della confezione successiva deve iniziare appena terminata la confezione in uso, cioè non devono esserci intervalli tra le due confezioni. È improbabile che compaia un'emorragia da sospensione fino al termine della seconda confezione ma può verificarsi spotting o sanguinamento da rottura nei giorni di assunzione delle compresse.
2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse del blister in uso. La donna deve quindi praticare un intervallo senza compresse di 7 giorni, inclusi i giorni in cui ha dimenticato le compresse, e continuare in seguito con la confezione successiva.

Se la donna si è dimenticata di prendere una o più compresse e successivamente non si presenta un'emorragia da sospensione durante il primo intervallo normale senza compresse, è possibile che si sia instaurata una gravidanza.

Consigli in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può non essere completo ed è necessario prendere misure contraccettive aggiuntive. Se si verifica vomito nelle 3-4 ore successive all'assunzione di una compressa, si deve assumere una nuova compressa (sostitutiva) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione. Se sono trascorse più di 12 ore, si applicano i consigli sulle compresse dimenticate forniti al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se la donna non desidera modificare il normale schema di assunzione delle compresse, deve prendere la/e compressa/e aggiuntiva/e da un'altra confezione.

Come posticipare un'emorragia da sospensione

Per ritardare le mestruazioni, bisogna iniziare una nuova confezione di Strelcia senza praticare l'intervallo senza compresse. Il ritardo può essere esteso per quanto tempo si desidera fino al termine della seconda confezione. Durante tale prolungamento possono verificarsi sanguinamenti da rottura o spotting. L'assunzione regolare di Strelcia viene quindi ripresa al termine del normale intervallo di 7 giorni senza compresse.

Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello previsto con lo schema in uso, la donna può accorciare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si presenti un'emorragia da sospensione e che si presentino invece sanguinamenti da rottura e spotting durante la confezione successiva (come quando si ritardano le mestruazioni).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni.. Se una di queste condizioni dovesse comparire per la prima volta durante l'uso di un COC, se ne deve interrompere immediatamente l'assunzione.

- 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 presente o pregressa se associata a grave ipertrigliceridemia
 - Malattia epatica grave presente o pregressa fino alla normalizzazione dei valori della funzionalità epatica
 - Tumori al fegato presenti o pregressi (benigni o maligni)
 - Neoplasie note o sospette sensibili a steroidi sessuali (quali quelle agli organi genitali o al seno)
 - Sanguinamento vaginale di origine sconosciuta
 - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
 - Strelicia è controindicato nell'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, (vedere paragrafi 4.4 e 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 Strelicia 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 Strelicia debba essere interrotto.

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 Strelacia 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 Strelacia, 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.**

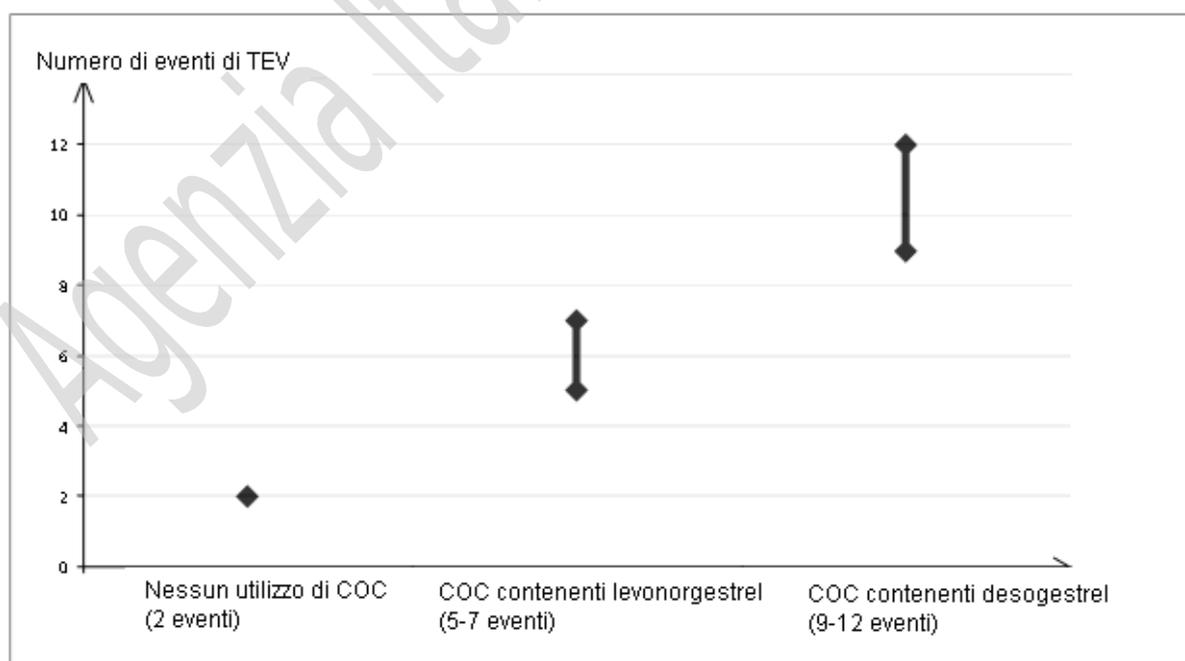
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima che su 10.000 donne che usano un COC contenente desogestrel, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno (queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi prodotti comparati con i COC contenenti levonorgestrel), questo dato si confronta con circa 6 donne che usano un COC contenente levonorgestrel (valore mediano 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).

In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto 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



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).

Strelicia è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 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 paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	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	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 Strelicia non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
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	
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 paragrafo 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 tromboembolie 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). Strelizia 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 paragrafo 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 paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
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 ²)	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 conoscenza 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.

Tumori

Un aumento del rischio di tumori cervicali nelle utilizzatrici a lungo termine di *contraccettivi orali combinati* (>5 anni) è stato riportato in alcuni studi epidemiologici, ma continuano a esservi controversie sulla misura in cui tale dato sia attribuibile agli effetti confondenti del comportamento sessuale e di altri fattori quali il virus del papilloma umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riportato che il rischio relativo di diagnosi di un carcinoma mammario è leggermente più elevato (RR = 1,24) nelle donne che usano *contraccettivi orali combinati*. Questo maggior rischio scompare gradualmente durante i 10 anni successivi all'interruzione del loro uso. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui il maggior numero di casi diagnosticati nelle donne che usano o hanno usato di recente i *contraccettivi orali combinati* è basso rispetto al rischio totale di tale tumore. Questi studi non forniscono una prova del rapporto di causalità. Il maggior rischio osservato nelle utilizzatrici di *contraccettivi orali combinati* può essere dovuto a una diagnosi più precoce, a effetti biologici dei *contraccettivi orali combinati* o a una combinazione di entrambi. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di *contraccettivi orali combinati* tendono a essere meno avanzati clinicamente rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai utilizzato tali medicinali.

In rari casi nelle utilizzatrici di *contraccettivi orali combinati* sono stati riferiti tumori benigni del fegato e in casi ancora più rari tumori maligni del fegato. In casi isolati questi tumori hanno determinato emorragie intra-addominali che hanno messo a rischio la vita. Nelle donne che assumono *contraccettivi orali combinati* i tumori epatici devono essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale di forte dolore alla parte superiore dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

Con l'uso dei *contraccettivi orali combinati* a dosaggio più elevato (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di tumori endometriali e ovarici è ridotto. Resta da confermare se ciò si applichi anche ai *contraccettivi orali combinati* a dosaggio più basso.

Altre condizioni

Le donne che presentano ipertrigliceridemia o un'anamnesi familiare di tale malattia possono avere un rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di *contraccettivi orali combinati*.

Anche se sono stati riportati piccoli aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono i *contraccettivi orali combinati*, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi è giustificata un'interruzione immediata dell'uso dei *contraccettivi orali combinati*. Non è stata stabilita una relazione sistematica tra l'uso di *contraccettivi orali combinati* e l'ipertensione clinica. Se, durante l'uso di un *contraccettivo orale combinato* preesistente ipertensione, valori di pressione arteriosa costantemente elevati o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento ipertensivo, il *contraccettivo orale combinato* deve essere sospeso. Se appropriato, l'uso del *contraccettivo orale combinato* può essere ripreso qualora si riescano a ottenere valori normali con una terapia antipertensiva.

Durante la gravidanza e durante l'uso di *contraccettivi orali combinati* è stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma non vi sono prove conclusive su un'associazione con l'uso dei *contraccettivi orali combinati*: ittero e/o prurito correlato a colestasi; calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitica uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita di udito dovuta a otosclerosi.

Nelle donne affette da angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere la sospensione dell'uso dei *contraccettivi orali combinati* fino a normalizzazione dei marcatori di funzionalità epatica. La recidiva di ittero colestatico e/o di prurito correlato a colestasi, verificatisi precedentemente durante una gravidanza o un precedente trattamento con steroidi sessuali, richiede l'interruzione dei *contraccettivi orali combinati*.

Anche se i *contraccettivi orali combinati* possono avere effetto sulla resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi sono prove a carico della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano *contraccettivi orali combinati* a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche, tuttavia, devono essere monitorate attentamente, soprattutto all'inizio del trattamento con *contraccettivi orali combinati*.

Durante l'uso di *contraccettivi orali combinati* è stato riportato aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può occasionalmente verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con precedenti di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di *contraccettivi orali combinati*.

Strelicia contiene lattosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Strelicia 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 Strelicia 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 dei *contraccettivi orali combinati* può essere ridotta ad esempio nel caso in cui vengano dimenticate delle compresse (vedere paragrafo 4.2), in caso di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i *contraccettivi orali combinati* possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o sanguinamenti da rottura), specialmente durante i primi mesi di utilizzo. La valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari ha quindi significato solo dopo un periodo di adattamento di circa 3 cicli.

Se i sanguinamenti irregolari persistono o si verificano dopo cicli precedentemente normali, si devono prendere in considerazione cause non ormonali e devono essere adottate misure diagnostiche adeguate per escludere neoplasie o una gravidanza. Tali misure possono includere un raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi un'emorragia da sospensione durante l'intervallo senza compresse. Se il *contraccettivo orale combinato* è stato assunto secondo le indicazioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Se però il *contraccettivo orale combinato* non è stato assunto secondo queste indicazioni prima della prima emorragia da sospensione mancata o se non si sono verificate due emorragie da sospensione, si deve escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del *contraccettivo orale combinato*.

Innalzamenti delle transaminasi ALT

Durante gli studi clinici con pazienti trattati con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) si sono manifestati livelli di transaminasi (ALT) 5 volte superiori il limite superiore della norma (ULN) con frequenza significativamente superiore nelle donne che utilizzano farmaci contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali assunti in concomitanza.

Influenza di altri medicinali su Strelizia

Le interazioni tra contraccettivi orali e altri medicinali possono determinare la comparsa di sanguinamenti da rottura e/o il fallimento del metodo contraccettivo. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi epatici, che possono causare un aumento dell'eliminazione degli ormoni sessuali (ad es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, bosentan, modafinil) e inibitori della proteasi dell'HIV con un potenziale di induzione (ad esempio ritonavir e nelfinavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad esempio nevirapina and efavirenz) e forse anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). La massima

induzione enzimatica viene solitamente osservata dopo circa 10 giorni ma può essere mantenuta per almeno 4 settimane dopo la sospensione della terapia farmacologica.

Interferenza con la circolazione enteroepatica

Sono stati riportati casi di insuccesso dell'azione contraccettiva con alcuni antibiotici, quali penicilline e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Gestione

Le donne che assumono per brevi periodi un medicinale appartenente alle classi sopra menzionate o principi attivi singoli (medicinali che inducono gli enzimi epatici) diversi dalla rifampicina devono usare temporaneamente un metodo di barriera in aggiunta al *contraccettivo orale combinato*, cioè durante il periodo di somministrazione concomitante del medicinale e per 7 giorni dopo la sua sospensione.

Le donne che assumono rifampicina devono usare un metodo di barriera in aggiunta al *contraccettivo orale combinato* durante il periodo di somministrazione della rifampicina e per 28 giorni dopo la sua sospensione.

Nelle donne che assumono per lunghi periodi principi attivi che inducono gli enzimi epatici si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Le donne in trattamento con antibiotici (oltre alla rifampicina, vedere sopra e griseofulvina che agisce anch'esso come induttore degli enzimi microsomiali) devono usare il metodo di barriera fino a 7 giorni dopo la sospensione del trattamento.

Se la somministrazione contemporanea di altri medicinali si estende oltre il termine delle compresse nel blister del *contraccettivo orale combinato*, si deve iniziare la confezione successiva di *contraccettivo orale combinato* e non praticare il normale intervallo senza compresse.

Influenza di Strelicia su altri medicinali

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di alcuni altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o ridursi (ad es. lamotrigina).

Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcune analisi di laboratorio, tra cui parametri biochimici relativi a funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli plasmatici di proteine (di trasporto), ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni solitamente rientrano nell'intervallo normale di laboratorio.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di innalzamento delle ALT transaminasi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pertanto, gli utilizzatori di Strelicia devono passare a un metodo contraccettivo alternativo (ad esempio metodi contraccettivi di solo progestinico o non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime farmacologico di combinazione. Strelicia può essere ripreso 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questo regime farmacologico di combinazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Strelicia non è indicato in gravidanza.

Se si dovesse instaurare una gravidanza durante l'uso di Strelcia è necessario sospendere immediatamente il medicinale. Studi epidemiologici estesi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che avevano usato *contraccettivi orali combinati* prima della gravidanza né un effetto teratogeno quando i *contraccettivi orali combinati* sono stati assunti involontariamente durante la gravidanza.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai *contraccettivi orali combinati* in quanto essi possono ridurre la quantità e variare la composizione del latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte durante l'uso dei *contraccettivi orali combinati*. L'uso dei *contraccettivi orali combinati* non è quindi generalmente raccomandato fino a completo svezzamento del bambino da parte della madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati/evidenze rilevanti che suggeriscano effetti a breve o a lungo termine di infertilità di questo prodotto. Tuttavia, nelle pazienti trattate con analoghi medicinali contraccettivi orali, è stata raramente osservata una reazione avversa di infertilità temporanea dopo la cessazione del trattamento.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle utilizzatrici di *contraccettivi orali combinati* non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Descrizione di alcune reazioni avverse

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

La frequenza di diagnosi di carcinoma mammario è leggermente più alta tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui l'aumento è piccolo rispetto al rischio totale di tale tumore. La correlazione con l'uso dei *contraccettivi orali combinati* è sconosciuta. Per maggiori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Come con tutti i *contraccettivi orali combinati* si possono verificare modifiche nelle caratteristiche del sanguinamento vaginale, soprattutto nei primi mesi di trattamento. Queste modifiche possono includere cambiamenti nella frequenza (assente, ridotta, più frequente o continua), nella intensità (ridotta o aumentata) o nella durata del sanguinamento.

Tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi, organi e frequenza: molto comune ($>1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $>1/10$	Comune/Non comune (più di 1/1.000 ma meno di 1/10)	Raro meno di 1/1.000
Infezioni e infestazioni			Candida vaginale
Disturbi del sistema			Ipersensibilità

immunitario			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di fluidi	
Disturbi psichiatrici		Riduzione della libido Umore depresso Alterazioni dell'umore	Aumento della libido
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Vertigini Nervosismo	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Otosclerosi
Patologie vascolari		Emicrania Ipertensione	TEV/TEA
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Eruzione cutanea Orticaria	Eritema nodoso, Eritema multiforme Prurito Alopecia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Flusso mestruale irregolare	Amenorrea Tensione mammaria Dolore mammario Ingrossamento delle mammelle Metrorragia	Secrezione vaginale Secrezione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Aumento di peso		

Altri eventi avversi gravi che sono stati riportati nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati includono:

- Ipertensione;
- Tumori del fegato;
- Comparsa o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso di contraccettivi orali non è dimostrata: malattia di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, endometriosi, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gravidico, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico ;
- Cloasma;
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con contraccettivi orali combinati finché i marker della funzione epatica non siano tornati alla normalità.
- Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Per maggiori informazioni sugli eventi avversi gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto 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 esiste ad oggi esperienza di sovradosaggio con Strelacia. In base all'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in questo caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, leggero sanguinamento vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.

Codice ATC: G03AA09

L'effetto contraccettivo dei *contraccettivi orali combinati* si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello della secrezione cervicale. Oltre all'azione protettiva nei confronti delle gravidanze, i *contraccettivi orali combinati* presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere "Avvertenze" ed "Effetti indesiderati"), possono essere utili nel decidere il metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di sideropenia. Nello studio clinico multicentrico più ampio (n=23258 cicli), l'indice di Pearl non corretto è stimato a 0,1 (95% intervallo di confidenza 0,0-0,3). Inoltre, il 4,5% delle donne ha riportato assenza di emorragia da interruzione e il 9,2% ha riportato il verificarsi di emorragie irregolari dopo 6 cicli di trattamento.

Strelacia è un *contraccettivo orale combinato* con etinilestradiolo e il progestinico desogestrel. Etinilestradiolo è un estrogeno sintetico ben noto.

Desogestrel è un progestinico sintetico. Dopo somministrazione orale ha una forte attività inibitoria sull'ovulazione.

Inoltre, con i *contraccettivi orali combinati* a più alto dosaggio (50 µg di etinilestradiolo) c'è evidenza di una riduzione del rischio di cancro endometriale ed ovarico. Rimane da confermare se ciò si applichi anche ai *contraccettivi orali combinati* a più basso dosaggio.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e la sicurezza negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Desogestrel

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Strelacia, desogestrel viene rapidamente assorbito e convertito in 3-keto-desogestrel. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta del 3-keto-desogestrel è del 62-81%.

Distribuzione

Il 3-keto-desogestrel è legato alle proteine plasmatiche per il 95,5-99%, principalmente all'albumina e alla SHBG. L'aumento di SHBG indotto da etinilestradiolo influenza la quantità del legame e la distribuzione di 3-keto-desogestrel nelle proteine plasmatiche. Di conseguenza, la concentrazione di 3-keto-desogestrel aumenta lentamente durante il trattamento fino a raggiungere lo steady state in 3-13 giorni.

Metabolismo

Il metabolismo di fase I di desogestrel comprende l'idrossilazione catalizzata dal citocromo P-450 e la conseguente deidrogenazione a C3. Il metabolita attivo di 3-keto-desogestrel viene ulteriormente ridotto, i prodotti di degradazione sono coniugati a solfato e glucuronidi. Studi in animali indicano che la circolazione enteroepatica non ha rilevanza per l'attività gestagena del desogestrel.

Eliminazione

Il 3-keto-desogestrel viene eliminato con una emivita media di circa 31 ore (24-38 ore), e la clearance plasmatica varia da 5,0 a 9,5 l/h. Desogestrel ed i suoi metaboliti sono eliminati attraverso le urine e nelle feci, come steroidi liberi o come coniugati. Il rapporto per l'eliminazione nell'urina o nelle feci è di 1,5:1.

Condizioni allo steady-state

In condizioni di steady state il livello sierico di 3-keto-desogestrel è aumentato da due a tre volte.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo è assorbito rapidamente ed i livelli di picco plasmatico sono raggiunti dopo 1,5 ore. In seguito alla coniugazione presistemica e al metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta è del 60%. Si può prevedere che l'area sotto la curva e la C_{max} aumentino leggermente col tempo.

Distribuzione

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

Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue, sia del fegato. L'idrolisi dei coniugati diretti dell'etinilestradiolo con l'aiuto della flora intestinale produce etinilestradiolo, che può essere riassorbito e stabilire dunque una circolazione enteroepatica. La via metabolica principale dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione mediata da citocromo P-450, in cui i metaboliti principali sono 2-OH-EE e 2-metossi-EE. Il 2-OH-EE è ulteriormente metabolizzato a metaboliti chimicamente reattivi.

Eliminazione

L'etinilestradiolo scompare dal plasma con una emivita di circa 29 ore (26-33 ore), e la clearance plasmatica varia da 10 a 30 l/h. I coniugati dell'etinilestradiolo e dei suoi metaboliti sono escreti per mezzo dell'urina e delle feci (rapporto 1:1).

Condizioni allo steady-state

Le condizioni di steady state sono ottenute dopo 3-4 giorni, quando il livello sierico del farmaco è circa il 30-40% superiore rispetto a dopo la somministrazione di una dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Si deve tener presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di vari tessuti e tumori ormone-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

All-rac α -Tocoferolo (E307)

Povidone K30
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Amido di mais
Acido stearico
Magnesio stearato (E470b).

Film di rivestimento:

Ipromellosa (HPMC2910, E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400 (PEG 400)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Conservare i blister nelle confezioni originali.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Strelicia sono confezionate in blister, costituiti da una pellicola trasparente in PVC (250 micron) come base e un foglio di alluminio rigido naturale di 0,025 millimetri come materiale di copertura. Ogni blister è inserito in una busta di alluminio laminato (9 micron), ulteriormente confezionata in scatole di cartone. Ogni blister contiene 21 compresse.

Strelicia è disponibile in confezioni da 21 (1x21), 63 (3x21), 126 (6x21) e 273 (13x21) compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

AIC n° 041880016 "150 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister PVC/Al

AIC n° 041880028 - "150 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/Al

AIC n° 041880030 "150 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/Al

AIC n° 041880042 "150 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite con film" 13 x 21

compresse in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/06/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco