

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LARABEL 0,03 mg/2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

21 compresse leggermente rosate:

Ogni compressa rivestita con film contiene etinilestradiolo 0,030 mg e clormadinone acetato 2 mg.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 66,07 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

7 compresse bianche:

La compressa non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 94,44 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Le compresse attive rivestite con film sono rotonde, leggermente rosate, biconvesse senza incisione. Diametro di circa 6 mm.

Le compresse placebo rivestite con film sono rotonde, da bianche a quasi bianche, biconvesse senza incisione. Diametro di circa 7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione ormonale.

La decisione di prescrivere LARABEL 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 LARABEL e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una compressa attiva rosa deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora (preferibilmente alla sera) per 21 giorni consecutivi, seguita da un intervallo di 7 giorni nel quale devono essere prese le compresse placebo bianche; una emorragia simil mestruale (emorragia da sospensione) dovrebbe iniziare da due a quattro giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva. La somministrazione deve riprendere dopo i 7 giorni di intervallo con la compressa placebo, con la prima compressa attiva di un nuovo blister di LARABEL, sia che l'emorragia sia terminata o continui ancora.

La prima compressa attiva deve essere tolta dal blister e deglutita intera, se necessario con un po'd'acqua, scegliendo quella contrassegnata dalla scritta "inizio". Le restanti compresse attive e le compresse placebo vanno assunte giornalmente secondo la direzione della freccia.

Inizio della somministrazione delle compresse rivestite

Quando non sia stato assunto un altro contraccettivo ormonale (durante l'ultimo ciclo mestruale).

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo naturale della donna, ovvero il primo giorno di sanguinamento della mestruazione successiva. Se la prima compressa attiva è assunta il primo giorno della mestruazione, l'efficacia della contraccezione inizia a partire dal primo giorno di terapia e continua durante i 7 giorni di intervallo con la compressa placebo.

La prima compressa attiva può essere assunta anche dal 2° al 5° giorno del periodo mestruale sia che l'emorragia sia terminata o no. In questo caso occorrerà prendere ulteriori misure contraccettive meccaniche per i primi 7 giorni di somministrazione.

Se le mestruazioni sono iniziate da più di 5 giorni, la donna deve essere avvisata di attendere fino al successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LARABEL.

Passaggio a LARABEL da un altro contraccettivo ormonale.

Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato

La donna deve iniziare ad assumere LARABEL il giorno successivo alla conclusione dell'intervallo o all'assunzione dell'ultima compressa di placebo del suo precedente contraccettivo ormonale combinato.

Passaggio da un contraccettivo solo progestinico (mini pillola)

La prima compressa attiva di LARABEL deve essere assunta il giorno dopo la sospensione del contraccettivo progestinico. Nei primi sette giorni devono essere utilizzate altre misure contraccettive.

Passaggio da un contraccettivo ormonale iniettabile o ad impianto

Si può iniziare con LARABEL il giorno della rimozione dell'impianto od il giorno in cui era prevista l'iniezione successiva. Devono essere prese ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni.

Dopo un raschiamento o un aborto nel primo trimestre

Dopo raschiamento o aborto nel primo trimestre la somministrazione di LARABEL può essere iniziata subito. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Dopo il parto o dopo raschiamento o aborto nel secondo trimestre

Dopo il parto, la somministrazione a madri che non allattano può essere iniziata dopo 21-28 giorni dal parto; in questo caso non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Se la somministrazione inizia dopo oltre 28 giorni dal parto, sono necessarie ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni.

Se la paziente ha avuto nel frattempo un rapporto, occorre escludere una possibile gravidanza prima di iniziare la terapia o attendere il successivo periodo mestruale.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

LARABEL non deve essere impiegato nelle donne che allattano.

Dopo l'interruzione di LARABEL

Dopo aver interrotto la terapia con le compresse attive di LARABEL, il primo ciclo mestruale potrebbe ritardare di circa 1 settimana.

Assunzione non corretta

Se si è dimenticato di assumere una compressa attiva, ma la si assume comunque **entro 12 ore**, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Le successive compresse attive vanno assunte come di norma.

Se sono **passate più di 12 ore** dalla dimenticanza delle compresse attive, l'effetto contraccettivo può essere ridotto. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due seguenti regole di base:

- L'assunzione della compressa non deve essere interrotta per più di 7 giorni
- Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta della compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie.

La compressa attiva dimenticata deve essere assunta immediatamente, anche se questo significa assumere due compresse contemporaneamente. Le compresse attive successive devono essere assunte all'ora usuale. Inoltre devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche, ad esempio i preservativi, per i successivi 7 giorni. Se le compresse sono state dimenticate nella prima settimana del ciclo e c'è stato un rapporto nei 7 giorni precedenti alla dimenticanza delle compresse (incluso l'intervallo con la compressa placebo), deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero delle compresse dimenticate, maggiore è la vicinanza dell'intervallo con le compresse placebo e più elevato è il rischio di una gravidanza.

Se la confezione in uso contiene meno di 7 compresse attive, la confezione successiva di LARABEL deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente confezione di compresse attive, cioè senza intervallo con le compresse placebo tra le confezioni. Il flusso mestruale probabilmente non si verificherà se non al termine della seconda confezione; comunque, una emorragia intermestruale o uno "spotting" potrebbe verificarsi durante l'assunzione delle compresse. Se l'emorragia da sospensione manca al termine dell'assunzione della seconda confezione deve essere eseguito un test di gravidanza.

Le compresse placebo saltate (compresse da 22 a 28) non influenzano l'affidabilità contraccettiva pertanto possono essere ignorate. Devono comunque essere eliminate per evitare di prolungare involontariamente l'intervallo con le compresse placebo.

Istruzioni in caso di vomito o diarrea

Se il vomito si verifica entro 4 ore dopo l'assunzione della compressa attiva o se compare grave diarrea, l'assorbimento può essere incompleto e non è assicurata un'adeguata contraccettione. In tal caso devono essere seguite le istruzioni sopra indicate nel paragrafo "Assunzione non corretta".

L'assunzione di LARABEL deve essere continuata.

Come ritardare un sanguinamento

Per ritardare il ciclo la donna deve continuare con le compresse attive di un'altra confezione di LARABEL senza assumere le compresse placebo. L'assunzione può essere prolungata per il tempo desiderato fino al termine della seconda confezione. Durante il prolungamento la donna potrebbe avere emorragia intermestruale o spotting. L'assunzione regolare di LARABEL deve essere ripresa dopo la consueta assunzione delle compresse placebo per 7 giorni.

Per spostare il ciclo ad un altro giorno della settimana rispetto a quello abituale, la donna deve essere avvisata di abbreviare l'intervallo con le compresse placebo di quanti giorni desidera. Minore sarà il numero di compresse placebo assunte, maggiore è il rischio che non abbia l'emorragia da sospensione e che manifesti un'emorragia intermestruale o spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come quando si ritarda il ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Inoltre l'uso di LARABEL deve essere interrotto immediatamente in caso sopraggiunga una di queste situazioni:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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
- diabete mellito non controllato
- ipertensione non controllata o aumento significativo della pressione arteriosa (valori costantemente superiori a 140/90 mm Hg)
- epatite, ittero, alterata funzionalità epatica fino a quando i valori di funzionalità epatica sono tornati normali
- prurito generalizzato, colestasi, specialmente durante una precedente gravidanza o terapia estrogenica
- sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor, disturbi del flusso biliare
- anamnesi di tumore epatico pregresso o in atto
- dolore epigastrico grave, ingrossamento del fegato o sintomi di emorragia intraddominale (vedi sezione 4.8)
- inizio o ricaduta di porfiria (tutte e 3 le forme, in particolare la porfiria acquisita)
- presenza o anamnesi di tumori maligni ormono-sensibili per es. della mammella o dell'utero
- gravi disturbi del metabolismo lipidico
- pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata con ipertrigliceridemia grave
-
- disturbi sensoriali ad insorgenza acuta, es. disturbi della vista o dell'udito
- disturbi motori (in particolare paresi)
- aumento di frequenza di crisi epilettiche
- depressione grave
- otosclerosi aggravatasi durante precedenti gravidanze
- amenorrea da causa non accertata
- iperplasia endometriale
- sanguinamento genitale da causa non accertata

La presenza di un fattore di rischio grave o di fattori di rischio multipli per trombosi venosa o arteriosa possono costituire controindicazione (vedi sezione 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Il fumo aumenta il rischio di gravi effetti collaterali cardiovascolari se associato all'impiego dei contraccettivi ormonali combinati (COC). Il rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette ed è molto pronunciato nelle donne con età superiore a 35 anni. Le donne che fumano oltre i 35 anni devono adottare altri metodi contraccettivi.

La somministrazione di COC comporta un rischio maggiore di malattie gravi, quali infarto miocardico, tromboembolia, ictus o tumori epatici. Altri fattori di rischio come l'ipertensione, l'iperlipidemia, l'obesità e il diabete aumentano distintamente il rischio di morbilità e di mortalità.

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di LARABEL 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 LARABEL debba essere interrotto.

Tromboembolia e altri disturbi vascolari

I risultati di studi epidemiologici indicano una correlazione fra l'uso dei contraccettivi ormonali e l'aumento del rischio di trombosi e tromboembolia venosa e arteriosa come infarto del miocardio, apoplezia, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari. 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.

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. Non è ancora noto in che modo il rischio associato a LARABEL si confronti con questi prodotti a minor rischio. 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 ai COC, 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 di base (vedere oltre).

Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno riscontrato che su 10.000 donne, tra 6 e 12 svilupperanno una TEV in un anno.

Su 10.000 donne che usano un COC contenente levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.

¹ 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

Non è ancora noto come il rischio associato a COC contenenti clormadinone si confronti con il rischio associato a COC contenenti levonorgestrel.

Il numero di TEV all'anno con i COC a basse dosi è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

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).

LARABEL 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 benefici-rischi 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 LARABEL 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 o 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). LARABEL 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 benefici-rischi 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

Studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di tumore della cervice in relazione all'uso prolungato di contraccettivi ormonali in pazienti con infezioni da papilloma virus umano, ma è discusso il ruolo di altri fattori in tale evenienza, (ad es. il numero di partners o l'uso di contraccettivi meccanici) (vedere anche "Visite mediche").

Una metanalisi derivante da 54 studi epidemiologici ha evidenziato che, con l'uso di contraccettivi ormonali, esiste un lieve incremento del rischio relativo di tumore mammario (RR= 1.24). L'aumento del rischio decresce gradualmente entro 10 anni dopo la sospensione del trattamento con COC. Poiché il rischio di tumore mammario è raro nelle donne sotto i 40 anni, il numero in eccesso di diagnosi di tumore mammario nelle pazienti che assumono o hanno assunto di recente COC è piccolo rispetto al rischio globale di tumore mammario.

In rari casi, nelle pazienti che assumono contraccettivi ormonali, sono stati riscontrati tumori epatici benigni ed, in casi ancora più rari, tumori maligni. In casi isolati questi tumori hanno causato gravi emorragie intra-addominali. In caso di intenso dolore addominale che non regredisce spontaneamente, di epatomegalia o di segni di emorragia intra-addominale la possibilità di tumore epatico deve essere presa in considerazione e LARABEL deve essere sospeso.

Altre condizioni

Sono stati osservati modesti aumenti della pressione arteriosa in molte pazienti che assumono contraccettivi ormonali ma gli incrementi clinicamente significativi sono rari. La correlazione fra uso di contraccettivi ormonali ed ipertensione clinicamente manifesta non è stata finora confermata. Se in corso di trattamento con LARABEL l'incremento della pressione arteriosa fosse clinicamente rilevante, il medico dovrà sospendere LARABEL ed instaurare una terapia anti-ipertensiva. La terapia con LARABEL potrà essere ripresa dopo che la terapia anti-ipertensiva ha riportato i valori pressori nella norma.

Nelle pazienti con anamnesi di herpes gestazionale può esservi recidiva durante assunzione di COC. Nelle pazienti con ipertrigliceridemia o con anamnesi familiare di ipertrigliceridemia aumenta il rischio di pancreatite in trattamento con COC. Disturbi epatici acuti o cronici possono richiedere l'interruzione del trattamento con COC fino a quando i valori di funzionalità epatica non si siano normalizzati. Recidive di ittero colestatico che si sia manifestato precedentemente in gravidanza o con uso di ormoni sessuali, richiedono l'interruzione del trattamento con COC.

I contraccettivi ormonali possono modificare la resistenza periferica all'insulina o la tolleranza al glucosio. Pertanto, le pazienti diabetiche che utilizzano contraccettivi ormonali devono essere monitorate attentamente.

In rari casi può comparire cloasma, in particolare nelle donne con storia di cloasma gravidico. Le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole ed ai raggi ultravioletti durante l'uso di contraccettivi ormonali.

Questo medicinale contiene 66,07 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) per compressa attiva e 94,44 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) per compressa placebo. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Precauzioni

La somministrazione di estrogeni o associazioni quali estrogeni/progestinici può avere effetti negativi su alcune condizioni o patologie.

Un'attenta osservazione medica è necessaria in questi casi:

- epilessia
- sclerosi multipla
- tetania
- emicrania (vedere anche paragrafo 4.3)
- asma
- insufficienza cardiaca o renale
- Chorea minor
- diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattie del fegato (vedere anche paragrafo 4.3)
- dislipoproteinemia (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattie auto immuni (incluso il lupus eritematoso sistemico)
- obesità
- ipertensione (vedere anche paragrafo 4.3)
- endometriosi
- varici
- flebiti (vedere anche paragrafo 4.3)
- disturbi dell'emocoagulazione (vedere anche paragrafo 4.3)
- mastopatia
- miomi uterini
- herpes gestazionale

- depressione (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedere anche paragrafo 4.8)

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di LARABEL 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). Il controllo deve essere ripetuto almeno 1 volta l'anno durante l'uso di LARABEL. È anche importante un controllo periodico dello stato generale di salute in quanto alcune controindicazioni (es. attacchi ischemici transitori) o alcuni fattori di rischio (es. anamnesi familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono comparire per la prima volta nel corso della terapia con contraccettivi ormonali. La visita deve includere il controllo della pressione arteriosa, l'esame delle mammelle, dell'addome, la visita ginecologica, uno striscio vaginale, nonché appropriati test di laboratorio.

È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a LARABEL 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 trasmissibili.

Riduzione dell'efficacia

La dimenticanza di una compressa attiva (vedi "Assunzione non corretta"), il vomito o malattie intestinali che comportano diarrea, la somministrazione prolungata di alcuni farmaci (vedere paragrafo 4.5) o in casi molto rari, i disturbi metabolici possono ridurre l'efficacia contraccettiva.

Alterazioni del ciclo

Spotting o emorragie intermestruali

Tutti i contraccettivi ormonali possono causare perdite ematiche irregolari (spotting o emorragie intermestruali), in particolare durante i primi mesi d'uso. Pertanto una valutazione medica dell'irregolarità del ciclo deve essere fatta dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli. Se durante la somministrazione di LARABEL le emorragie intermestruali persistono o si verificano dopo precedenti cicli regolari, deve essere effettuato un controllo medico per escludere una gravidanza o una malattia organica. Dopo l'esclusione di gravidanza o di malattia organica la somministrazione di LARABEL può essere continuata o si può passare all'impiego di altro prodotto.

L'emorragia intermestruale può essere indice di un'insufficiente efficacia contraccettiva (vedere "Assunzione non corretta", "Istruzioni in caso di vomito o diarrea" e paragrafo 4.5).

Assenza di flusso mestruale

Dopo 21 giorni di assunzione delle compresse attive, normalmente si ha un'emorragia da sospensione durante l'intervallo con le compresse placebo. Occasionalmente, particolarmente nei primi mesi di terapia, l'emorragia da sospensione può non verificarsi; questo fenomeno non deve essere interpretato come ridotta efficacia contraccettiva. Se il sanguinamento non si verifica dopo un ciclo in cui è stata dimenticata una compressa attiva, non è stato prolungato l'intervallo di 7 giorni di assunzione del

placebo o non c'è stata interruzione nell'assunzione, non sono stati assunti altri farmaci e non si sono verificati episodi di vomito o diarrea, non è probabile un concepimento e LARABEL può essere continuato. Se LARABEL non è stato assunto secondo le istruzioni prima della mancata emorragia da sospensione o se l'emorragia da sospensione non si verifica per due cicli consecutivi si deve escludere una gravidanza prima di continuare la somministrazione.

Prodotti fitoterapici contenenti Iperico (*Hypericum perforatum*) non devono essere usati in concomitanza della terapia con LARABEL (vedi paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'interazione dell'etinilestradiolo, il componente estrogeno di LARABEL, con altri farmaci può aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche dell'etinilestradiolo. Se è necessaria una terapia a lungo termine con queste sostanze attive, devono essere usati metodi contraccettivi non ormonali. Ridotte concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo possono aumentare la frequenza delle emorragie intermestruali e i disturbi del ciclo e ridurre l'efficacia contraccettiva di LARABEL, elevati livelli plasmatici di etinilestradiolo possono aumentare l'incidenza e la gravità degli effetti collaterali.

I seguenti prodotti medicinali o sostanze attive possono ridurre la concentrazione plasmatica dell'etinilestradiolo:

- tutti i farmaci che aumentano la motilità gastrointestinale (ad es. metoclopramide) o riducono l'assorbimento (ad es. carbone attivo)
- sostanze attive che inducono enzimi microsomiali epatici, come rifampicina, rifabutina, barbiturici, antiepilettici (come carbamazepina, fenitoina e topiramato), griseofulvina, barbexaclone, primidone, modafinil, alcuni inibitori delle proteasi (ad es. ritonavir) e *Hypericum perforatum* (vedere paragrafo 4.4).
- alcuni antibiotici (ad es. ampicillina, tetraciclina) in alcune pazienti, probabilmente a causa della riduzione del circolo enteropatico da parte degli estrogeni.

Nel caso di concomitante trattamento a breve termine con questi farmaci o sostanze attive e LARABEL, devono essere usati ulteriori metodi contraccettivi meccanici durante il periodo di trattamento e i sette giorni successivi. Con sostanze attive che riducono la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo per induzione degli enzimi microsomiali epatici, ulteriori metodi contraccettivi meccanici devono essere usati fino a 28 giorni dopo il termine del trattamento.

Se la somministrazione del medicinale concomitante prosegue oltre il termine delle compresse attive nella confezione del COC, la confezione successiva deve essere iniziata senza la consueta assunzione delle compresse placebo.

I seguenti prodotti medicinali o sostanze attive possono aumentare la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo:

- sostanze attive che inibiscono la solfatazione dell'etinilestradiolo nella parete intestinale (ad es. l'acido ascorbico o il paracetamolo)
- atorvastatina (aumenta la AUC dell'etinilestradiolo del 20%)
- sostanze attive che inibiscono gli enzimi microsomiali epatici, come imidazolo, antimicotici (ad es. fluconazolo), indinavir o troleandomicina.

L'etinilestradiolo può modificare il metabolismo di altre sostanze attive:

- inibendo gli enzimi microsomiali epatici ed elevando di conseguenza la concentrazione plasmatica di sostanze attive come il diazepam (ed altre benzodiazepine metabolizzate per idrossilazione), la ciclosporina, la teofillina ed il prednisolone
- inducendo la glicuroconiugazione epatica e riducendo di conseguenza la concentrazione plasmatica di clofibrato, paracetamolo, morfina e lorazepam.

Il fabbisogno di insulina o di antidiabetici orali può modificarsi in conseguenza dell'effetto sulla tolleranza al glucosio (vedere paragrafo 4.4).

Questo può verificarsi anche per medicinali assunti di recente.

Il RCP del farmaco prescritto deve essere letto attentamente per una possibile interazione con LARABEL.

Test di laboratorio

Durante la somministrazione di COC i risultati di alcuni test di laboratorio possono risultare alterati, inclusi i test di funzionalità epatica, surrenalica e tiroidea, i livelli plasmatici di proteine vettrici (ad es. SHBG, lipoproteine) ed i parametri del metabolismo di carboidrati, della emocoagulazione e della fibrinolisi. La natura e l'entità di queste modificazioni sono in parte dipendenti dalla natura e dalla dose dell'ormone impiegato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

LARABEL non è indicato durante la gravidanza. La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare la somministrazione del medicinale. Se durante la terapia con LARABEL dovesse verificarsi l'inizio di una gravidanza, il farmaco va interrotto immediatamente. La maggior parte degli studi epidemiologici condotti fino ad oggi hanno escluso evidenze cliniche di effetti teratogeni e fetotossici quando gli estrogeni, in combinazione con altri progestinici sono stati accidentalmente assunti in gravidanza in dosaggi simili a quelli contenuti in LARABEL. Anche se gli studi sugli animali hanno mostrato evidenze di tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3), i dati clinici su oltre 330 gravidanze umane esposte al clormadinone acetato, non hanno evidenziato effetti embriotossici.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dagli estrogeni in quanto questi possono modificare la quantità e la composizione del latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o i loro metaboliti possono essere escreti nel latte materno ed influire sul bambino. Pertanto LARABEL non deve essere assunto durante l'allattamento.

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

I contraccettivi ormonali non hanno dimostrato di influenzare negativamente la capacità di guidare o di operare su macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- a) Studi clinici con LARABEL hanno dimostrato che i più frequenti effetti collaterali (> 20%) sono emorragia intermestruale e spotting, cefalea e tensione mammaria. Le perdite di sangue irregolari si riducono di solito proseguendo l'assunzione di LARABEL.
- b) I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati dopo somministrazione di LARABEL in uno studio clinico comprendente 1629 donne.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza degli effetti indesiderati				
	molto comune (≥	comune (≥ 1/100, <	non comune (≥ 1/1000, <	raro (≥ 1/10000, <	molto raro

(MedDRA 15.0)	1/10)	1/10)	1/100)	1/1000)	(< 1/10000)
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità al farmaco (incluse reazioni allergiche della pelle)		
Disturbi psichiatrici		umore depresso, nervosismo			
Patologie del sistema nervoso		capogiri, emicrania (e/o peggioramento dell'emicrania)			
Patologie dell'occhio		disturbi visivi		congiuntivite, intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				improvvisa perdita dell'udito, tinnito	
Patologie vascolari				ipertensione, ipotensione, collasso cardiocircolatorio, tromboembolia venosa, tromboembolia arteriosa,	
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito	dolore addominale, gonfiore addominale, diarrea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		acne	anomalie della pigmentazione, cloasma, alopecia, secchezza della cute	orticaria, eczema, eritema, prurito, peggioramento della psoriasi, ipertricosi	eritema nodoso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		sensazione di pesantezza	lombalgia, disturbi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	perdite vaginali, dismenorrea, amenorrea	dolore pelvico	galattorrea, fibroadenoma della mammella, candidosi genitale	ingrossamento del seno, vulvovaginite, menorragia, sindrome premestruale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Irritabilità, affaticamento, edema, aumento del peso	ridotta libido, iperidrosi	aumento dell'appetito	

Esami diagnostici		aumento della pressione sanguigna	alterazioni dei lipidi ematici, inclusa ipertrigliceridemia		
--------------------------	--	-----------------------------------	---	--	--

Descrizione di alcune reazioni avverse

I seguenti effetti collaterali sono inoltre stati osservati durante la somministrazione di contraccettivi ormonali combinati incluso etinilestradiolo 0,03 mg e clormadione acetato 2 mg:

- 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.
- un aumentato rischio di patologia delle vie biliari è stato riportato in alcuni studi sulla somministrazione a lungo termine di COC.
- in rari casi sono stati osservati tumori epatici benigni, e più raramente maligni, dopo somministrazione di contraccettivi ormonali, in casi isolati tali tumori hanno causato una grave emorragia intra-addominale potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4)
- aggravamento di malattia infiammatoria cronica intestinale (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedere anche paragrafo 4.4)

Per altri effetti collaterali gravi, quali il carcinoma della cervice o della mammella, 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno informazioni su gravi effetti tossici in caso di sovradosaggio. Si potrebbero verificare i seguenti sintomi: nausea, vomito e, soprattutto in giovani donne, un modesto sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti; il trattamento è sintomatico. In casi rari potrebbe essere necessario il controllo del bilancio idro-elettrolitico e della funzionalità epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Associazioni fisse estro-progestiniche. Codice ATC: G03AA.

Meccanismo d'azione

Con l'uso continuato di LARABEL per 21 giorni, si ha l'inibizione della secrezione ipofisaria di FSH e LH e quindi la soppressione dell'ovulazione. L'endometrio prolifera con successiva trasformazione secretoria. Viene modificata la consistenza del muco cervicale. Ciò previene la migrazione spermatica attraverso il canale cervicale e modifica la motilità dello sperma.

Il più basso dosaggio giornaliero di clormadinone acetato per la completa inibizione della ovulazione è 1,7 mg. La dose per la completa trasformazione endometriale è di 25 mg per ciclo.

Clormadinone acetato è un progestinico anti-androgeno. Il suo effetto è basato sulla sua capacità di spiazzare gli ormoni androgeni dai loro recettori.

Efficacia clinica

Negli studi clinici in cui è stata studiata la somministrazione di LARABEL fino a 2 anni di terapia in 1655 donne, comprendendo più di 22.000 cicli mestruali, si sono verificate 12 gravidanze. In 7 donne

nel periodo del concepimento si sono verificati errori di assunzione, insorgenza di malattie che hanno causato nausea o vomito, somministrazione contemporanea di farmaci noti per ridurre l'efficacia contraccettiva degli anticoncezionali ormonali.

Indice di Pearl	N. di gravidanze	Indice di Pearl	Intervallo di confidenza 95%
uso pratico	12	0,698	[0.389; 1.183]
uso teorico (senza errore)	5	0,291	[0.115; 0.650]

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Clormadinone acetato (CMA)

Assorbimento

Dopo somministrazione orale CMA viene assorbito rapidamente e quasi completamente. La biodisponibilità sistemica di CMA è alta dato che non è soggetto a metabolismo di primo passaggio epatico. I livelli di picco plasmatico si raggiungono dopo 1-2 ore.

Distribuzione

La frazione di CMA legata alle proteine plasmatiche, albumina principalmente, è superiore al 95%. Comunque, CMA non ha affinità di legame per SHBG o CBG. Nell'organismo CMA si deposita principalmente nel tessuto adiposo.

Biotrasformazione

Diversi processi di riduzione e ossidazione e la coniugazione a glucuronide e solfato determinano una serie di metaboliti. I principali metaboliti nel plasma umano sono 3 α e 3 β -idrossi-CMA, la cui emivita non differisce essenzialmente da quella di CMA non metabolizzato. I metaboliti 3 α -idrossidi mostrano di possedere un'attività antiandrogena simile a quella di CMA. Nelle urine i metaboliti di CMA sono prevalentemente coniugati. Dopo la scissione enzimatica, il principale metabolita risulta essere il 2 α -idrossi-CMA oltre ai 3-idrossi metaboliti e diidrossi metaboliti.

Eliminazione

CMA viene eliminato dal plasma con una emivita di circa 34 ore (dopo dose singola) e di circa 36-39 ore (dopo dosi ripetute). CMA ed i suoi metaboliti, dopo somministrazione orale, vengono escreti sia per via renale che fecale in analoga percentuale.

Etinilestradiolo (EE)

Assorbimento

EE viene rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale; il picco plasmatico medio si raggiunge in circa 1.5 ore. A causa della coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio epatico, la biodisponibilità assoluta è di circa 40% e soggetta a considerevoli variazioni interindividuali (20-65%).

Distribuzione

La concentrazione plasmatica di EE riportata in letteratura è caratterizzata da una marcata variabilità. Circa il 98% di EE si lega alle proteine plasmatiche, quasi esclusivamente all'albumina.

Metabolismo

Come gli estrogeni naturali, EE viene biotrasformato attraverso il citocromo P-450 mediante idrossilazione dell'anello aromatico. Il metabolita principale è 2-idrossi-EE che viene ulteriormente metabolizzato in metaboliti coniugati. EE soggiace ad una coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. Nelle urine sono presenti principalmente i glucuronidi, mentre nella bile e nel plasma i solfati.

Eliminazione

EE viene eliminato dal plasma con un'emivita di circa 12-14 ore. EE viene escreto per via renale e fecale in un rapporto urine/feci di 2:3. L'EE solfato escreto nella bile dopo idrolisi da parte dei batteri intestinali è soggetto al circolo enteroepatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta degli estrogeni è bassa. Tenendo conto della notevole differenza fra specie animali e in relazione con la specie umana, i risultati degli studi con estrogeni sugli animali hanno solo un limitato valore predittivo per l'uso nell'uomo. L'etinilestradiolo, un estrogeno di sintesi usato frequentemente nei contraccettivi ormonali, ha un effetto embriotale negli animali da laboratorio anche a dosi relativamente basse; sono state osservate anomalie del tratto urogenitale e femminilizzazione dei feti maschi. Questi effetti sono considerati specie-specifici.

Clormadinone acetato ha mostrato effetti embriotali e teratogeni nei conigli, ratti e topi. Inoltre l'effetto teratogeno è stato osservato nei conigli alle dosi embriotossiche ed anche nei topi alle dosi più basse testate (1 mg/Kg/die). La significatività di tali dati in relazione alla somministrazione nell'uomo non è chiara. I dati preclinici derivati dagli studi convenzionali di tossicità cronica, genotossicità e potenziale carcinogenetico, non hanno mostrato rischi particolari per la specie umana, a parte quelli descritti nelle altre sezioni di questo RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse attive rivestite con film:

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
amido di mais
povidone K30
magnesio stearato

Rivestimento:

ipromellosa (tipo 2910)
lattosio monoidrato
titanio diossido (E171)
talco
macrogol 6000
glicole propilenico
ossido di ferro rosso (E172).

Compresse placebo:

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
povidone
crosopovidone
magnesio stearato

Rivestimento:

ipromellosa (tipo 2910)
lattosio monoidrato
talco

titanio diossido (E171)
macrogol 6000
glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LARABEL 0,03 mg / 2 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister in alluminio/PVC/PVDC. I blister sono confezionati in scatole di cartone.

Confezioni:

1 × (21+7) compresse rivestite con film

3 × (21+7) compresse rivestite con film

6 × (21+7) compresse rivestite con film

Ciascun blister contiene 21 compresse leggermente rosate attive rivestite con film e 7 compresse placebo da bianche a quasi bianche rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungheria

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

AIC n.

043201019 - "0.03MG/2MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1X(21+7) COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

043201021 - "0,03MG/2MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3X(21+7) COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

043201033 - "0,03MG/2MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6X(21+7) COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco