

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nigora 125 microgrammi/30 microgrammi compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 125 microgrammi di levonorgestrel e 30 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 31,35 mg di lattosio (come monoidrato) e 22,01 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita

Compresse rivestite, rotonde, biconvesse, di colore giallo-brunastro chiaro. Diametro di circa 5,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Uso orale.

Posologia

Le compresse devono essere assunte per via orale, seguendo l'ordine indicato sulla confezione blister, ogni giorno alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido. La posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ogni blister successivo deve essere iniziato dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale si verifica di solito una emorragia da sospensione. Tale emorragia inizia in genere dopo 2 o 3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe essere ancora presente al momento di iniziare il blister successivo.

Come iniziare Nigora

Nessun trattamento contraccettivo ormonale [nel mese precedente]

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare anche tra il 2° e il 5° giorno del ciclo ma, in questo caso, durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Passaggio da un altro contraccettivo ormonale (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico)

La donna deve iniziare con Nigora preferibilmente un giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo orale combinato (ossia l'ultima compressa contenente i principi attivi) 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 di precedente utilizzo di un anello vaginale o di un cerotto transdermico, l'assunzione di Nigora deve iniziare preferibilmente il giorno stesso della rimozione di tale dispositivo o, al più tardi, il giorno previsto per la successiva applicazione.

Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino (IUS)

Se è stata presa in precedenza la pillola a base di solo progestinico il cambiamento può essere fatto in qualsiasi giorno (da un impianto o da uno IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile il giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione). Tuttavia in ogni caso deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo di supporto per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo un aborto nel primo trimestre

La donna può iniziare immediatamente a prendere le compresse. In tal caso non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre

Per l'allattamento – vedere paragrafo 4.6.

Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato a un aumentato rischio tromboembolico, l'assunzione delle compresse non deve cominciare prima del 21°-28° giorno dopo il parto (nel caso di donne che non allattano) o dopo un aborto nel secondo trimestre. Se l'assunzione viene posticipata, la donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Se nel frattempo la donna ha già avuto rapporti sessuali, prima di iniziare l'assunzione delle compresse, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa del prossimo ciclo mestruale.

Gestione delle compresse dimenticate

Nigora contiene una dose molto bassa di entrambi gli ormoni e, pertanto, l'intervallo di efficacia contraccettiva è molto stretto nel caso ci si dimentichi di assumere una compressa.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo e le compresse successive secondo il ritmo consueto.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta. Nel caso di dimenticanza di una compressa valgono i seguenti principi:

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

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere forniti i seguenti suggerimenti:

Settimana 1

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni, deve essere impiegato un metodo di barriera, come ad esempio un profilattico. Se durante la settimana precedente la donna ha avuto rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

Settimana 2

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di un metodo di barriera aggiuntivo (ad esempio un profilattico) per 7 giorni.

Settimana 3

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni, non vi è necessità di adottare precauzioni aggiuntive, purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario, si deve raccomandare la donna di seguire la prima delle due opzioni. Inoltre, nei successivi 7 giorni, deve essere impiegato un metodo di barriera concomitante (come ad esempio un profilattico).

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza osservare intervallo libero da pillola tra le due confezioni. In questo caso è improbabile che si verifichi emorragia da sospensione prima della fine della seconda confezione, tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o emorragia da rottura.
2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. In questo caso, si deve osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse e poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora siano state dimenticate numerose compresse e, nel primo regolare intervallo libero da pillola, non si presenti emorragia da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

Nel caso di disturbi gastrointestinali gravi (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento dei principi attivi può risultare compromesso e deve essere adottata una misura contraccettiva supplementare.

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verificano vomito o diarrea grave, è necessario prendere in considerazione le raccomandazioni relative alle compresse dimenticate. Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si devono prendere una o più compresse extra da un nuovo blister.

Come posticipare il ciclo o cambiare il giorno della settimana di inizio del ciclo

Per posticipare una mestruazione, la donna deve iniziare un nuovo blister di Nigora immediatamente dopo aver preso l'ultima compressa della confezione corrente, senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione delle compresse può essere prolungata per quanto desiderato, fino alla fine di tutte le compresse della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata, la paziente può presentare sanguinamento o spotting. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni libero da pillola, si riprende regolarmente l'assunzione di Nigora.

Per spostare la mestruazione in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può abbreviare la durata del successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni si desidera. Più breve sarà l'intervallo, maggiore il rischio che non si presenti emorragia da sospensione ma piuttosto emorragia da rottura o spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione). L'intervallo libero da pillola non deve in nessun caso essere prolungato.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere utilizzati in presenza di una qualunque delle condizioni sotto elencate. Qualora durante l'impiego del contraccettivo ormonale combinato compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del prodotto deve essere immediatamente interrotta.

Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o storia (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 storia di tromboembolia arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris).
- Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o storia o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (transient ischaemic attack, TIA)).
- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocistinememia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiopina, lupus anticoagulante).
- Storia 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, in atto o pregressa, se associata a grave ipertrigliceridemia,
- Patologie maligne accertate o sospette dipendenti dagli steroidi sessuali (ad esempio, della mammella o degli organi genitali),
- Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
- Tumori epatici, in atto o pregressi, benigni o maligni.
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato.
- Amenorrea di natura non accertata.

- Ipersensibilità ai principi attivi (levonorgestrel, etinilestradiolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Nigora è controindicato per l'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

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

Il medico può decidere di prescrivere Nigora solo dopo aver discusso con la donna ed essersi assicurato che abbia compreso:

- **il rischio di TEV con Nigora**
- **in che modo tale rischio sia influenzato dai suoi fattori di rischio attuali**
- **e che il rischio di TEV è maggiore nel primo anno di assunzione.**

Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un contraccettivo ormonale combinato (COC) viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.

Circa 2 donne su 10.000 che non usano un contraccettivo ormonale combinato (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 di seguito).

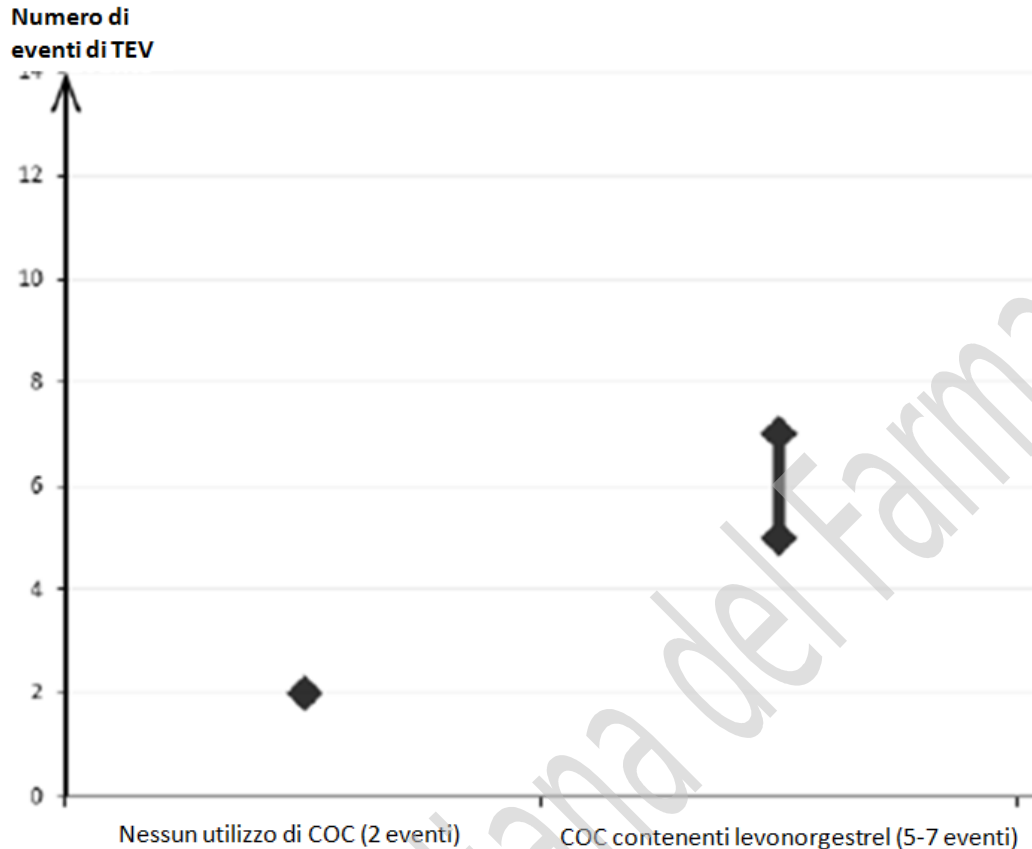
Su 10.000 donne che usano un contraccettivo ormonale combinato (COC) che contiene levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.

Il numero di TEV all'anno con contraccettivi ormonali combinati (COC) a bassa dose è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

¹ Intervallo medio di 5-7 su 10.000 donne, basata sul rischio relativo all'utilizzo di un contraccettivo ormonale combinato (COC) contenente levonorgestrel rispetto al non utilizzo (circa 2,3-3,6).

Numero di eventi di TEV su 10.000 donne in un anno



Molto raramente in donne che usano un contraccettivo ormonale combinato (COC) sono stati segnalati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche.

Fattori di rischio di TEV

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

Nigora 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 contraccettivo ormonale combinato (COC) (vedere paragrafo 4.3).

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,	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della compressa (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane

<p>interventi neurochirurgici o trauma maggiore</p> <p>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</p>	<p>dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.</p> <p>Se Nigora non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC).</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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 "Fertilità, gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda (TVP) 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 contraccettivo ormonale combinato (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 contraccettivi ormonali combinati (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 contraccettivi ormonali combinati (COC) aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Nigora 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 contraccettivo ormonale combinato (COC) (vedere paragrafo 4.3).

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 contraccettivo ormonale combinato (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 contraccettivo ormonale combinato (COC).
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di un contraccettivo ormonale combinato (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 medico e informarlo che stanno assumendo un contraccettivo ormonale combinato (COC).

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di coscienza o svenimento con o senza convulsioni.

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

Tumori

In alcuni studi epidemiologici si è riferito un rischio maggiore di cancro alla cervice nelle utilizzatrici a lungo termine dei contraccettivi ormonali combinati (COC), ma continua ad essere controverso il grado di attribuibilità di questo rilievo all'effetto confondente del comportamento sessuale e di altri fattori quali il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi ormonali combinati (COC) hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella e che l'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento con contraccettivi ormonali combinati (COC). Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo ormonale combinato (COC) è basso rispetto al rischio assoluto di cancro mammario.

Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale.

Il rischio aumentato osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono contraccettivi ormonali combinati (COC), agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. I tumori diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivo ormonale tendono a essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

Nelle donne che assumono contraccettivi ormonali combinati (COC) sono stati segnalati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale pericolosa per la vita. Se una donna che assume un contraccettivo ormonale combinato (COC) dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Altre patologie

Le donne affette da ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare della stessa, possono essere a rischio maggiore di pancreatite mentre usano contraccettivi ormonali combinati (COC).

Benché in molte donne che assumono contraccettivi ormonali combinati (COC) sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Solo in questi rari casi un'immediata sospensione dell'uso di contraccettivi ormonali combinati (COC) è giustificata. Non è stato stabilito un rapporto definitivo fra l'uso dei contraccettivi ormonali combinati (COC) e l'ipertensione clinica. Se, durante l'uso di un contraccettivo ormonale combinato in presenza di ipertensione preesistente, valori costantemente elevati di pressione sanguigna o un aumento significativo della pressione non rispondono adeguatamente al trattamento antipertensivo, sospendere l'uso del

contraccettivo ormonale combinato (COC). Dove considerato appropriato, può essere reintrodotta l'uso del contraccettivo ormonale combinato (COC) se con una terapia antipertensiva i valori pressori tornano normali.

Sia con la gravidanza che con l'uso di contraccettivi ormonali combinati (COC), è stata segnalata la comparsa, o il peggioramento, delle condizioni qui di seguito riportate, anche se le prove di un'associazione con l'uso dei contraccettivi ormonali combinati (COC) non sono definitive: ittero colestatico e/o prurito, colestasi, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita di udito connessa ad otosclerosi, disturbi depressivi.

Nelle donne affette da angioedema ereditario, gli estrogeni somministrati esogenamente potrebbero provocare o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo ormonale combinato (COC) fino a quando i valori della funzione epatica non siano tornati alla normalità. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi che si sono manifestate durante una precedente gravidanza o durante precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo ormonale combinato (COC).

Benché i contraccettivi ormonali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi ormonali combinati (COC) (<50 microgrammi di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche andranno osservate con attenzione, particolarmente ai primi stadi dell'uso del contraccettivo ormonale combinato (COC).

Durante l'uso dei contraccettivi ormonali combinati (COC) è stato segnalato l'aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Occasionalmente, durante l'uso dei contraccettivi ormonali combinati (COC) può insorgere cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Durante l'assunzione dei contraccettivi ormonali combinati (COC), le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione ai raggi solari o ultravioletti.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Nigora, si deve raccogliere una anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame fisico 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 Nigora rispetto ad altri contraccettivi ormonali combinati (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 avvisate che i contraccettivi ormonali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati (COC) può diminuire in caso si dimentichi di assumere compresse, in caso di vomito e/o diarrea (vedere paragrafo 4.2) o in caso di assunzione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Sanguinamento irregolare

Con tutti i contraccettivi ormonali combinati (COC) può verificarsi sanguinamento irregolare (spotting o emorragia da rottura), specialmente nei primi mesi d'uso. Quindi, la valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari acquista significato dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli di trattamento. I sanguinamenti irregolari (spotting o emorragia da rottura) sono stati segnalati in oltre il 50% delle donne che usano contraccettivi contenenti etinilestradiolo/levonorgestrel nei primi sei cicli di trattamento.

Se il sanguinamento irregolare persiste o si presenta dopo cicli precedentemente normali, è necessario considerare cause non ormonali ed è indicato prendere adeguate misure diagnostiche per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure diagnostiche possono includere un raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi un'emorragia da sospensione del contraccettivo durante l'intervallo libero da pillola. Se le compresse sono state assunte secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione le compresse non sono state assunte correttamente o se le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo ormonale combinato (COC) si deve escludere una gravidanza.

Aumento delle ALT

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus di epatite C (HCV) con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati aumenti delle transaminasi (ALT) 5 volte oltre il limite superiore della norma (ULN) in maniera significativa più frequentemente nelle donne che usavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Questo farmaco contiene lattosio e saccarosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di intolleranza al fruttosio, da deficit di Lapp lattasi da malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Nota: consultare le informazioni per la prescrizione dei farmaci concomitanti per identificare possibili interazioni.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di aumenti di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, le utilizzatrici di Nigora devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad es. la contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. Nigora può essere ripreso 2 settimane dopo aver terminato il trattamento con questo regime di associazione.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su Nigora

Le interazioni con altri farmaci che inducono gli enzimi microsomiali, determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali, possono portare ad emorragie da rottura e/o insuccesso del metodo contraccettivo.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica

massima si manifesta generalmente nel giro di qualche settimana, ma può persistere per circa 4 settimane dopo l'interruzione della terapia farmacologica.

Trattamento a breve termine

Le donne sottoposte a trattamenti con uno o più di questi medicinali, oltre ad assumere il contraccettivo orale combinato, (COC) devono temporaneamente adottare un metodo di barriera, oppure optare per un altro metodo contraccettivo. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo di assunzione concomitante del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se il periodo durante il quale viene utilizzato il metodo di barriera prosegue anche dopo la fine del blister di contraccettivo orale combinato (COC), il successivo blister dello stesso dovrà essere iniziato senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Trattamento a lungo termine

Alle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda di utilizzare un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

In letteratura, sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia diminuita dei contraccettivi orali combinati da parte di induttori enzimatici), ad esempio:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, il farmaco per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*hypericum perforatum*).

I prodotti medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale possono ridurre l'assorbimento degli ormoni, ad esempio:

Metoclopramide.

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati:

Quando sono somministrati con contraccettivi orali combinati, alcune associazioni di inibitori delle proteasi HIV/HCV e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici.

Questi cambiamenti possono essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

Di conseguenza, è necessario consultare le informazioni per la prescrizione sull'uso concomitante di medicinali per l'HIV/HCV per identificare possibili interazioni ed eventuali raccomandazioni al riguardo. In caso di dubbio, deve essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera supplementare dalle donne in terapia con un inibitore della proteasi o con un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa.

Sostanze che riducono la clearance dei contraccettivi orali combinati (inibitori enzimatici):

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di inibitori potenti e moderati del CYP3A4 quali ad esempio antimicotici di tipo azolico (ad esempio itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo), verapamil, macrolidi (ad esempio claritromicina, eritromicina), diltiazem e succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di estrogeno, di progestinico o di entrambi.

È stato dimostrato che etoricoxib in dosi da 60 a 120 mg/die aumenta le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo di 1,4 o 1,6 volte se sono stati contemporaneamente assunti contraccettivi ormonali combinati contenenti 35 microgrammi di etinilestradiolo.

Effetti dei contraccettivi orali combinati su altri medicinali

I contraccettivi orali combinati possono influenzare il metabolismo di alcuni principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali di questi possono sia aumentare (ad esempio ciclosporina) sia diminuire (ad esempio lamotrigina).

La troleandomicina può aumentare il rischio di colestasi intraepatica durante la somministrazione in concomitanza con contraccettivi orali combinati (COC).

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 oltre che un inibitore irreversibile di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Negli studi clinici, l'uso di un contraccettivo ormonale contenente etinilestradiolo non comporta un aumento o un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A4 (ad esempio midazolam), mentre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 potrebbero aumentare lievemente (ad esempio teofillina) o moderatamente (ad esempio melatonina e tizanidina).

Analisi di laboratorio

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli plasmatici delle proteine (di trasporto) (per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche), parametri del metabolismo dei carboidrati, della coagulazione e della fibrinolisi. Tuttavia, le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nigora non è indicato durante la gravidanza.

Se la gravidanza si instaura durante il trattamento con Nigora, ne deve essere interrotta immediatamente la somministrazione.

Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato un aumentato rischio di difetti alla nascita in bambini nati da donne che avevano usato contraccettivi ormonali combinati prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora, all'inizio della gravidanza, fosse stato inavvertitamente assunto un contraccettivo ormonale combinato.

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

Allattamento al seno

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi ormonali combinati (COC), in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento con latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno. Queste quantità possono avere effetti sul bambino.

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

Nigora non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni associate ai contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo/levonorgestrel sono cefalea, spotting e emorragia da rottura.

Ulteriori reazioni avverse segnalate nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti etinilestradiolo/levonorgestrel, tra cui Nigora:

Classificazione per sistemi e organi	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ritenzione di liquidi	
Disturbi psichiatrici	umore depresso, cambiamenti dell'umore	riduzione della libido	aumento della libido
Patologie del sistema nervoso	cefalea	emicrania	
Patologie dell'occhio			intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari			tromboembolia venosa (TEV), tromboembolia arteriosa (TEA)
Patologie gastrointestinali	nausea, dolori addominali	vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, orticaria	eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	indolenzimento mammario, dolore mammario	ipertrofia del seno	secrezione mammaria, secrezione vaginale
Esami diagnostici	aumento del peso		riduzione del peso

Descrizione di alcune reazioni avverse selezionate

Nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati (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.

Nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati (COC), sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati gravi, vedere paragrafo 4.4.

- Patologie tromboemboliche venose.
- Patologie tromboemboliche arteriose.
- Carcinoma della cervice.
- Ipertensione.
- Ipertrigliceridemia.
- Effetti sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio.
- Tumori epatici.
- Disturbi della funzionalità epatica.
- Cloasma.
- Malattia di Crohn, colite ulcerosa.
- Epilessia.
- Emicrania.
- Endometriosi, mioma uterino.

- Porfiria.
- Lupus eritematoso sistemico.
- Herpes gestationis.
- Corea di Sydenham.
- Sindrome emolitico-uremica.
- Ittero colestatico.
- Otosclerosi.

La frequenza di diagnosi di cancro mammario tra le utilizzatrici di contraccettivi ormonali combinati (COC) è aumentata molto lievemente. Dato che il cancro mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni, il numero di casi in più è modesto rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Non è noto se vi sia un rapporto di causalità con i contraccettivi ormonali combinati (COC). Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono provocare o aggravare i sintomi dell'angioedema.

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 riportato all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio. I sintomi che possono essere causati da sovradosaggio sono nausea, vomito e, nelle ragazze giovani lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e il trattamento è sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: contraccettivi ormonali ad uso sistemico, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse, codice ATC: G03AA07

L'effetto contraccettivo dei contraccettivi ormonali combinati (COC) si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni dell'endometrio e della mucosa cervicale.

Sono stati effettuati studi clinici su 2.498 donne tra i 18 e i 40 anni. L'indice di Pearl calcolato è stato di 0,69 (intervallo di confidenza del 95%: 0,30-1,36), sulla base di un totale di 15.026 cicli.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Levonorgestrel

Assorbimento

Somministrato per via orale, il levonorgestrel viene assorbito rapidamente e completamente. Le concentrazioni sieriche di picco (pari a circa 2,3 ng/ml) vengono raggiunte approssimativamente 1,3 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità è quasi del 100%.

Distribuzione

Il levonorgestrel è in gran parte legato all'albumina sierica e alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG) nel plasma. Solo l'1,1% delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo è presente come steroide libero, circa il 65% è legato specificamente alla SHBG e circa il 35% non specificamente all'albumina. L'aumento della SHBG indotto da etinilestradiolo influenza la distribuzione relativa di levonorgestrel in varie frazioni proteiche. L'induzione delle proteine leganti porta a un aumento della frazione legata alla SHBG e a una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione di levonorgestrel dopo la somministrazione di una dose singola è di 129 litri.

Biotrasformazione

Levonorgestrel è metabolizzato completamente attraverso le vie note del metabolismo degli steroidi. I principali metaboliti plasmatici sono le forme coniugate e non coniugate del 3α , 5β -tetraidrolevonorgestrel. Sulla base degli studi *in vitro* e *in vivo*, il CYP3A4 è l'enzima principale coinvolto nel metabolismo del levonorgestrel. Il tasso di clearance metabolico dal siero è di circa 1,0 ml/min/kg.

Eliminazione

Le concentrazioni sieriche di levonorgestrel diminuiscono in due fasi. La fase terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 25 ore.

Il levonorgestrel non viene escreto in forma immodificata. I metaboliti vengono escreti attraverso le urine e la bile secondo un rapporto di 1:1. L'emivita di escrezione è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

Durante la somministrazione continua di Nigora, le concentrazioni sieriche di levonorgestrel aumentano di circa tre volte, raggiungendo lo stato stazionario nella seconda metà del ciclo di somministrazione. La farmacocinetica del levonorgestrel dipende dalla concentrazione sierica delle SHBG, che è di 1,5-1,6 volte superiore durante l'utilizzo di estradiolo. Per questo motivo, il tasso di clearance dal siero e il volume di distribuzione diminuiscono lievemente nello stato stazionario (0,7 ml/min/kg o circa 100 l).

Etinilestradiolo

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente e le concentrazioni sieriche di picco (pari a circa 50 pg/l) vengono raggiunte entro 1-2 ore dalla somministrazione. Durante l'assorbimento e il primo passaggio attraverso il fegato, l'etinilestradiolo viene ampiamente metabolizzato, con una risultante biodisponibilità orale media di circa il 45% (a un intervallo di variazione individuale del 20-65% circa).

Distribuzione

L'etinilestradiolo si lega principalmente (circa 98%), ma non specificatamente, all'albumina sierica e induce un aumento delle concentrazioni sieriche della SHBG. Il volume di distribuzione apparente di etinilestradiolo è pari a 2,8-8,6 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino sia nel fegato. L'etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente dall'idrossilazione aromatica, nel corso della quale si formano vari metaboliti idrossilati e metilati, che possono essere rilevati come metaboliti liberi e come glucuronidi e solfati coniugati nel siero. Il tasso di clearance metabolico dal siero è di 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminazione

L'etinilestradiolo viene eliminato dal siero in due fasi, con emivita di circa 1 ora e 10-20 ore, rispettivamente.

L'etinilestradiolo non viene escreto in forma immodificata. I metaboliti vengono escreti attraverso le urine e la bile secondo un rapporto di 4:6. L'emivita è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

Durante la somministrazione continua di Nigora, le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo raddoppiano. A causa della somministrazione giornaliera e dell'emivita variabile nella fase terminale della clearance sierica, lo stato stazionario si raggiunge dopo circa 1 settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici (su tossicità generale, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva) non hanno rivelato alcuna indicazione su effetti diversi da quelli già illustrati dal profilo ormonale noto dell'etinilestradiolo o del levonorgestrel.

Tuttavia, va considerato che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Talco (E553b)

Magnesio stearato (E470b)

Silice colloidale anidra (E551)

Rivestimento:

Saccarosio

Talco (E553b)

Calcio carbonato

Biossido di titanio (E171)

Copovidone K-28

Ossido di ferro giallo (E172)

Macrogol 6000

Silice colloidale anidra (E551)

Povidone K-30

Carmellosa sodica

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

17/18

17

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti e rigidi in PVC/PVDC/Alluminio con foglio illustrativo e custodia ad astuccio.

Confezioni disponibili: 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21 e 13 x 21 compresse rivestite.
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 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 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043352018 - "125 MICROGRAMMI/30 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE" 1 X 21
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 043352020 - "125 MICROGRAMMI/30 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE" 3 X 21
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 043352032 - "125 MICROGRAMMI/30 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE" 6 X 21
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 043352044 - "125 MICROGRAMMI/30 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE" 13 X 21
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO