RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GRACIAL compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- ciascuna compressa di colore blu contiene 0,025 mg di desogestrel e 0,040 mg di etinilestradiolo
- ciascuna compressa di colore bianco contiene 0,125 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo.

Eccipienti: lattosio <100 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse rotonde, piatte, con i bordi smussati e di diametro pari a 6 mm. Le compresse sono identificate con "TR8" (per le compresse bianche) o "TR9" (per le compresse blu) su un lato e sono lisce sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modalità di assunzione di Gracial

Le compresse devono essere prese secondo l'ordine indicato sul blister, ogni giorno all'incirca alla stessa ora e, se necessario, con un po' di liquido. Le compresse devono essere prese ogni giorno per 22 giorni consecutivi, iniziando dalle compresse blu per 7 giorni e continuando con quelle bianche per altri 15 giorni. Le confezioni successive devono essere iniziate dopo un intervallo di 6 giorni libero da pillola,

durante il quale generalmente si manifesta sanguinamento da sospensione. Tale sanguinamento in genere si presenta dopo 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe essere ancora presente al momento di iniziare la confezione successiva.

Modalità di inizio del trattamento con Gracial

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 secondo e quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse.

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

La prima compressa di Gracial deve essere assunta preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo orale combinato (ossia l'ultima compressa contenente il principio attivo) o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o da placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso di precedente utilizzo di un anello vaginale o di un cerotto transdermico, l'assunzione di Gracial deve iniziare preferibilmente il giorno stesso della rimozione di tale dispositivo, o al più tardi il giorno previsto per la successiva applicazione.

Se la donna ha utilizzato il precedente metodo contraccettivo coerentemente e correttamente e ha la ragionevole certezza che non sia incinta, si può anche cambiare dal precedente trattamento contraccettivo ormonale combinato al nuovo, in qualunque giorno del ciclo.

L'intervallo libero da ormoni del precedente metodo non deve mai essere esteso oltre il periodo di tempo raccomandato.

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

La donna può cambiare in qualsiasi momento se proviene dalla minipillola (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), ma in ogni caso deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo un aborto al primo trimestre

È possibile iniziare immediatamente senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per le donne che allattano vedere il paragrafo 4.6.

L'assunzione del contraccettivo non deve cominciare prima del 21°-28° giorno dopo un parto o dopo un aborto al 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. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Assunzione irregolare

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. In questo caso il comportamento da seguire può essere guidato dalle due regole basilari di seguito indicate:

1. la mancata assunzione delle compresse non deve mai protrarsi oltre i sei giorni
2. per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è necessario assumere le compresse ininterrottamente per 7 giorni.

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

- **Prima settimana**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa 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 si sono avuti 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.

- **Seconda settimana**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa 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; tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- **Terza settimana**

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 seguenti due opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa 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 sanguinamento da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o sanguinamento da rottura.
2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve quindi osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 6 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora la donna abbia dimenticato di assumere le compresse e nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti sanguinamento da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In presenza di gravi disturbi gastrointestinali, l'assorbimento può non essere completo e devono essere adottate ulteriori misure contraccettive.

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, seguire le raccomandazioni, se applicabili, relative alla mancata assunzione di compresse nel paragrafo "Assunzione irregolare". Se la donna non vuole modificare il consueto schema posologico, deve prendere una o più compresse extra da una nuova confezione.

Modalità per saltare o per posticipare una mestruazione
Posticipare una mestruazione non è un'indicazione del prodotto. Tuttavia, se in casi eccezionali è necessario posticipare una mestruazione, si deve continuare l'assunzione delle compresse bianche di Gracial prendendole da un'altra confezione, senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione delle compresse può essere prolungata per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione per un massimo di 15 giorni. Durante questo periodo può manifestarsi sanguinamento da rottura o spotting. Dopo il consueto intervallo di 6 giorni libero da pillola, si riprende regolarmente l'assunzione di Gracial.
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 sanguinamento da sospensione ma piuttosto sanguinamento da rottura o spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione).

Popolazione pediatrica
Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora durante l'impiego del COC 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 pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
  - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack,* TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- Pancreatite, in atto o pregressa, associata a grave ipertrigliceridemia;
- Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma;
- Tumori epatici (benigni o maligni), in atto o pregressi;
- Patologie maligne accertate o sospette, ormono-dipendenti (per esempio, degli organi genitali o della mammella);
- Iperplasia endometriale;
- Sanguinamento vaginale di natura non accertata;
- Gravidanza accertata o sospetta;
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- L'uso di Gracial è controindicato insieme a medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafi 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 Gracial 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 Gracial debba essere interrotto.

1. Disturbi della circolazione

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Gracial può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Gracial, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane**.

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

Si stima[1] che su 10.000 donne che usano un COC contenente desogestrel, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6[2] donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

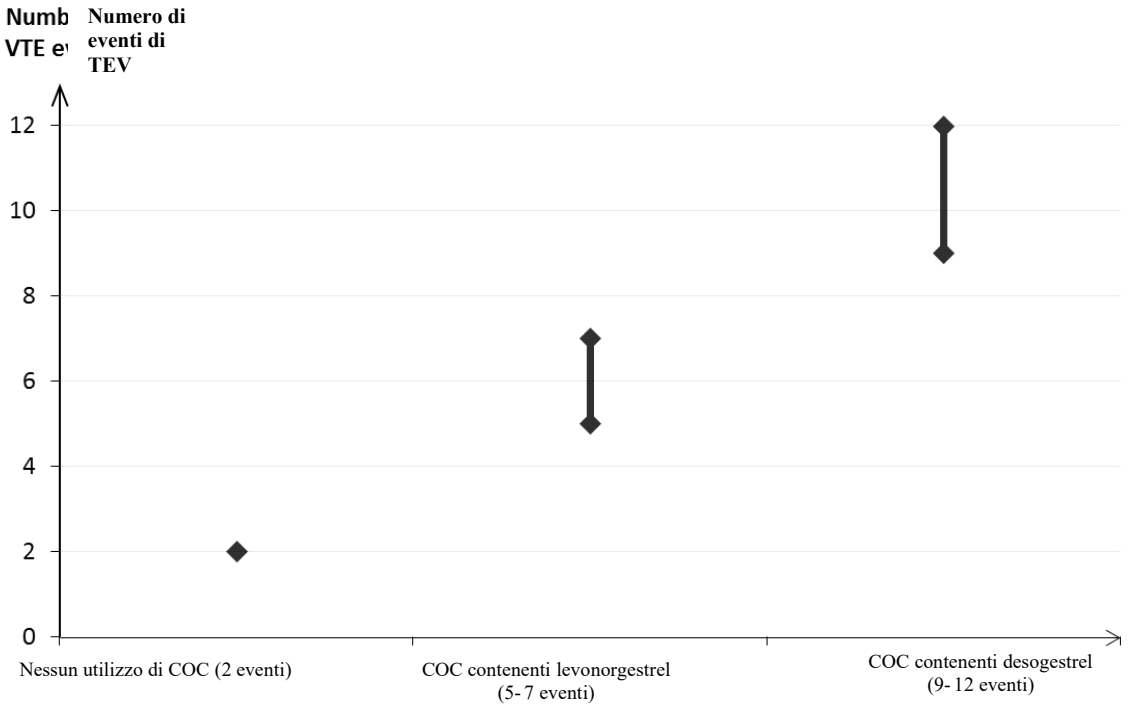
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

[1] Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi prodotti comparati con i COC contenenti levonorgestrel.

[2] 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.

- **Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno**



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

Fattori di rischio di TEV

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

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio.	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Gracial non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

Alcuni di questi sintomi (come “mancanza di respiro” e “tosse”) sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).
Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un’estremità.
Se l’occlusione ha luogo nell’occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

L’uso di contraccettivi orali combinati è stato generalmente associato ad un aumento del rischio di infarto acuto del miocardio (IMA) o ictus, rischio fortemente influenzato dalla presenza di altri fattori di rischio (per esempio fumo, pressione arteriosa elevata ed età) (vedi anche qui di seguito). Questi eventi si verificano di rado. Non è stato studiato in che modo Gracial modifichi il rischio di IMA.

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

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	**Commento**
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l’uso di un metodo contraccettivo diverso.
Ipertensione	
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, diploidia;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni;
- addome acuto.

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.

2. Molto raramente, nelle donne che assumono un contraccettivo orale combinato, è stata riportata trombosi a carico di altri distretti vascolari, ad esempio arterie e vene epatiche, mesenteriche, renali o retiniche. *Tumori*

- Una persistente infezione da papilloma virus umano (HPV) costituisce il fattore di rischio più importante nel cancro della cervice uterina. Studi epidemiologici indicano che il trattamento a lungo termine con un contraccettivi orali combinati contribuisce a questo aumentato rischio; tuttavia continua a non esservi certezza su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti quali la metodologia di screening cervicale e le differenze nel comportamento sessuale, incluso l'utilizzo di contraccettivi di barriera, o un'associazione causale.
- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che fanno attualmente uso di contraccettivi orali combinati 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. 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 orale combinatoè basso rispetto al rischio complessivo 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 orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.
- Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato 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 di un tumore epatico.

3. Altre condizioni

- Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati.
- Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati siano stati riscontrati lievi innalzamenti della pressione sanguigna, aumenti clinicamente rilevanti sono un evento raro. Non è stata stabilita una relazione tra l'uso di contraccettivi orali combinati e comparsa di ipertensione clinicamente significativa. Tuttavia, se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato si verifica ipertensione clinicamente significativa e sostenuta, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione. Se appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora con la terapia antipertensiva siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.
- Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva della correlazione tra dette condizioni e l'uso di contraccettivi orali combinati: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi. Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito..
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato finché i marker della funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico manifestatosi per la prima volta in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali impone l'interruzione del contraccettivo orale combinato.
- Benché i contraccettivi orali 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 orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, durante l'assunzione del contraccettivo orale combinato le pazienti diabetiche debbono essere seguite attentamente.
- Associati all'impiego di contraccettivi orali combinati sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.
- Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati, le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.
- L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.
- Le donne che, durante l'assunzione dei contraccettivi orali combinati, diventano significativamente depresse, devono interrompere il trattamento ed utilizzare un metodo contraccettivo alternativo per determinare se tale sintomo è farmaco-correlato. Donne con storia di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo ed il trattamento deve essere sospeso se si presenta una depressione grave.

<u>Informazioni importanti su alcuni eccipienti</u>

Gracial contiene < 100 mg di lattosio a compressa.

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

Nella scelta di un metodo contraccettivo tutte le suddette informazioni devono essere tenute in considerazione.

Esami/visite mediche
Prima di iniziare o riprendere l'uso di Gracial si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Gracial 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 ed il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

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

Riduzione dell'efficacia
L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire ad esempio in caso di mancata assunzione di una o più compresse (paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (paragrafo 4.2) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (paragrafo 4.5).
Preparati a base di erbe contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usati mentre si prende Gracial a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni nel plasma e una riduzione degli effetti clinici di Gracial (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Riduzione del controllo del ciclo
Durante l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o sanguinamento da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento della durata di circa tre cicli di trattamento.
Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate. Queste possono comprendere un raschiamento.
In alcune donne può non presentarsi sanguinamento da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo quanto descritto nel paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se prima del mancato sanguinamento da sospensione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni o se i sanguinamenti da sospensione non verificatesi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Nota: devono essere consultate le informazioni prescrittive dei medicinali da assumere in combinazione al fine di identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Gracial
Con i medicinali che inducono gli enzimi microsomiali si possono verificare interazioni che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e possono determinare perdite ematiche intermestruali e/o insuccesso dell'efficacia del contraccettivo orale.

Gestione
L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo qualche giorno di trattamento. L'induzione enzimatica massimale si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine
Le donne sottoposte a trattamenti con induttori enzimatici devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di assunzione concomitante del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Trattamento a lungo termine
Alle donne sottoposte a trattamenti a lungo termine con induttori enzimatici si raccomanda un altro metodo di contraccezione affidabile e non ormonale.

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia diminuita dei contraccettivi orali combinati da parte di induttori enzimatici), per esempio:
Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifabutinarifampicina, il farmaco per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, modafinil, topiramato e prodotti contenenti il rimedio a base di erbe "Erba di S. Giovanni" (Hypericum perforatum).

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati
Quando sono co–somministrati con i contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, comprese combinazioni con gli inibitori HCV e/o combinazioni con medicinali contro il virus dell'epatite C (HCV) (ad es. boceprevir, telaprevir), possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.
Di conseguenza, per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione relativa, devono essere consultate le informazioni prescrittive relative a farmaci HIV/HCV concomitanti . In caso di dubbi, la donna sottoposta a terapia con gli inibitori delle proteasi o gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici deve utilizzare un metodo contraccettivo di barriera.

Effetti di Gracial su altri medicinali
I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad esempio, ciclosporina) o diminuire (ad esempio, lamotrigina).

La somministrazione concomitante di inibitori del CYP3A4 forti (ad es. chetoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (ad es. fluconazolo, diltiazem, eritromicina) può aumentare le concentrazioni sieriche di estrogeni o progestine, incluso etonogestrel, il metabolita attivo di desogestrel.

<u>Interazioni farmacodinamiche</u>
Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3). Pertanto le utilizzatrici di Gracial devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (ad es. contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi regimi terapeutico combinato. Gracial può essere iniziato di nuovo 2 settimane dopo la fine del trattamento con questi regimi terapeutico combinato.

Esami 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, corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine (di trasporto), per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gracial non è indicato durante la gravidanza. Se la gravidanza si instaura durante il trattamento con Gracial, ne deve essere interrotta 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 un contraccettivo orale combinato prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora, all'inizio della gravidanza, fosse stato inavvertitamente assunto un contraccettivo orale combinato.

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

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi 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. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte, ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Descrizione di alcune reazioni avverse
Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, ipertensione, tumori ormono-dipendenti (ad es. tumori epatici, cancro mammario), cloasma e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

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

Gli effetti indesiderati probabilmente correlati al prodotto che sono stati riportati nelle utilizzatrici di Gracial o di un contraccettivo orale combinato in generale sono elencati nella tabella di seguito[1]. Tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi, organi e frequenza: comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Esacerbazione dei sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione dei liquidi		
Disturbi psichiatrici	Umore depresso, alterazioni dell'umore	Riduzione della libido	Aumento della libido	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	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		Rash, orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, tensione mammaria	Ipertrofia mammaria	Secrezioni vaginali, secrezioni mammarie	
Esami diagnostici	Aumento di peso		Perdita di peso	

[1]Viene riportato il termine MedDRA più idoneo a descrivere una certa reazione avversa. Non vengono riportati sinonimi o affezioni correlate; ciononostante anch'essi devono essere presi in considerazione.

Interazioni
L'interazione tra contraccettivi orali ed altri farmaci (induttori enzimatici) può causare sanguinamento intermestruale e/o insuccesso della contraccezione stessa (vedere paragrafo 4.5).

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

4.9 Sovradosaggio
Non sono stati riportati effetti negativi seri dovuti a sovradosaggio.
In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e nelle ragazze, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5 PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi ormonali sistemici, preparati sequenziali estro-progestinici
Codice ATC: G03AB05

Gracial è un contraccettivo orale bifasico contenente, come progestinico, il desogestrel. Lo schema posologico bifasico consiste nella somministrazione di una bassa dose di progestinico, poi gradualmente aumentata, mentre viene, contemporaneamente, ridotta la dose di estrogeno.

L'effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati si fonda sull'interazione di vari fattori; i più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni della secrezione cervicale. Oltre a proteggere dal rischio di gravidanza, i contraccettivi orali combinati presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere le "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e gli "Effetti indesiderati"), possono essere utili nella scelta del metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di sideropenia. Esiste, inoltre, con contraccettivi orali combinati a dosaggi più alti (50 μg di etinilestradiolo) evidenza di un ridotto rischio di tumori fibrocistici della mammella, di cisti ovariche, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica e cancro endometriale e ovarico. Rimane da confermare se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali di tipo combinato a dosaggi più bassi.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Desogestrel

Assorbimento
Dopo somministrazione orale, il desogestrel viene rapidamente e completamente assorbito e convertito in etonogestrel. Il picco dei livelli sierici viene raggiunto in circa 1,5 ore. La biodisponibilità è del 62-81%.

Distribuzione
L'etonogestrel si lega all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo il 2-4% delle concentrazioni sieriche totali del medicinale è presente come steroide libero, mentre il 40-70% si lega specificamente all'SHBG. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione rispetto alle proteine sieriche, determinando un incremento della frazione legata all'SHBG ed una riduzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente del desogestrel è di 1,5 l/kg.

Metabolismo
L'etonogestrel è completamente metabolizzato dalle vie metaboliche note degli steroidi. L'entità della clearance metabolica nel siero è di circa 2 ml/min/kg. Con la somministrazione concomitante di etinilestradiolo non sono state rilevate interazioni.

Eliminazione
I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase finale di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 30 ore. Il desogestrel ed i suoi metaboliti vengono escreti per via urinaria e per via biliare, con un rapporto di circa 6:4.

Condizioni allo stato stazionario
La farmacocinetica dell'etonogestrel è influenzata dai livelli dell'SHBG, che vengono triplicati dall'etinilestradiolo. Dopo somministrazione giornaliera, i livelli sierici del medicinale aumentano di circa 2-3 volte, raggiungendo lo stato stazionario nella seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco dei livelli sierici viene raggiunto in 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta, dopo coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica (approssimativamente per il 98,5%) e induce un aumento nelle concentrazioni sieriche dell'SHBG. È stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 5 l/kg.

Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue sia del fegato. La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia gamma di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e coniugati con glucuronidi e solfati. L'entità della clearance metabolica è pari a circa 5 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico, e la fase di eliminazione è caratterizzata da una emivita di circa 24 ore. Il medicinale immodificato non viene escreto, i metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti per via urinaria e per via biliare con un rapporto di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Le concentrazioni allo stato stazionario sono raggiunte dopo 3-4 giorni, quando i livelli sierici del medicinale sono più elevati del 30-40% rispetto alla singola somministrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno evidenziato rischi specifici per l'uomo quando i contraccettivi orali combinati vengono assunti secondo quanto raccomandato. Questo è quanto emerge dagli studi convenzionali sulla tossicità per somministrazioni ripetute, sulla genotossicità, sul potenziale cancerogeno e sulla tossicità riproduttiva. Occorre comunque ricordare che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse blu: silice colloidale anidra, lattosio monoidrato, amido di patate, povidone, acido stearico, alfa-tocoferolo e indigotina (E132).

Compresse bianche: silice colloidale anidra, lattosio monoidrato, amido di patate, povidone, acido stearico, alfa-tocoferolo.

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. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio inserito in una bustina di alluminio laminato.
Confezioni: 22 e 3 x 22 compresse.
Ciascun blister contiene 22 compresse (7 compresse blu e 15 compresse bianche).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 blister da 22 compresse	AIC: 032338016
3 blister da 22 compresse	AIC: 032338028

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

Maggio 1998/Maggio 2008

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2022