LUCILLE

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lucille, compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- ciascuna compressa gialla contiene 0,050 mg di desogestrel e 0,035 mg di etinilestradiolo;
- ciascuna compressa rossa contiene 0,100 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo;
- ciascuna compressa bianca contiene 0,150 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo.

Eccipiente con effetti noti: lattosio < 65 mg
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse sono rotonde, biconvesse e del diametro di 5 mm. Hanno impresso su un lato "VR 4" (compresse gialle), "VR 2" (compresse rosse), "TR 5" (compresse bianche) e sono lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Una compressa deve essere presa giornalmente per 21 giorni consecutivi, iniziando con le compresse gialle per 7 giorni, seguite da quelle rosse per 7 giorni ed infine da quelle bianche per 7 giorni. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata trascorsi 7 giorni di intervallo libero da pillola, durante i quali si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa e può non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di desogestrel negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Uso orale.
Come prendere Lucille
Le compresse devono essere prese seguendo l'ordine indicato sulla confezione, ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido.
Come iniziare a prendere Lucille

Nessun precedente trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente)

L'assunzione delle compresse deve iniziare il 1° giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno del sanguinamento mestruale). È possibile iniziare anche tra il 2° e 5° giorno del ciclo ma durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

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

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

Se la donna ha usato il precedente metodo contraccettivo coerentemente e correttamente e si 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 la lunghezza raccomandata.

È possibile che non tutti i metodi contraccettivi (cerotto transdermico, anello vaginale) siano in commercio in tutti i paesi dell'Unione Europea.

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 giorno se proviene dalla minipillola (da un impianto o da uno IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile il giorno in cui deve 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

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

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per le donne che allattano, vedere il paragrafo 4.6.

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

Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse

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. l'assunzione delle compresse non deve essere interrotta per più di 7 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 (compresse gialle)**

  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 un profilattico. Se durante i 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse non assunte per dimenticanza e quanto più ravvicinate sono all'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

- **Seconda settimana (compresse rosse)**

  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 la donna abbia assunto le compresse 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 (compresse bianche)**

  A causa dell'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è imminente. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Attenendosi ad 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 di queste 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 non appena è terminata la precedente confezione, cioè non deve essere lasciato alcun intervallo tra le confezioni. È improbabile che si verifichi una emorragia da sospensione fino alla fine della seconda confezione; ma 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. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola fino a 7 giorni, compresi quelli in cui si sono dimenticate le compresse e proseguire poi con una nuova confezione.

   Qualora la donna abbia dimenticato di assumere le compresse ed in seguito non presenti emorragia da sospensione nel primo regolare intervallo libero da pillola, bisogna considerare la possibilità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

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

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 4.2. "Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse". . Se la donna non vuole modificare il consueto schema di assunzione, deve prendere la/le compressa/e extra necessaria/e da un'altra confezione.

Modalità per spostare o 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 prendendole da un'altra confezione di Lucille, senza osservare l'intervallo libero da pillola. Il prolungamento può essere continuato per un massimo di 7 giorni, fino alla fine della seconda confezione. Durante questo periodo possono manifestarsi emorragia da rottura o spotting. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni libero da pillola, si riprende regolarmente l'assunzione di Lucille.

Per spostare la mestruazione ad un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può abbreviare il prossimo intervallo libero da pillola di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si presenti emorragia da sospensione e si presenterà emorragia da rottura e spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (proprio come quando si posticipa una mestruazione).

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 Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
- Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
- Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)

- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack,* TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- Pancreatite o storia di pancreatite se associata a grave ipertrigliceridemia.
- Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
- Tumori epatici, in atto o pregressi (benigni o maligni).
- Patologie maligne, note o sospette, ormono-dipendenti (ad es. degli organi genitali o delle mammelle).
- Iperplasia endometriale.
- Emorragia 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 Lucille è controindicato insieme a medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir o medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

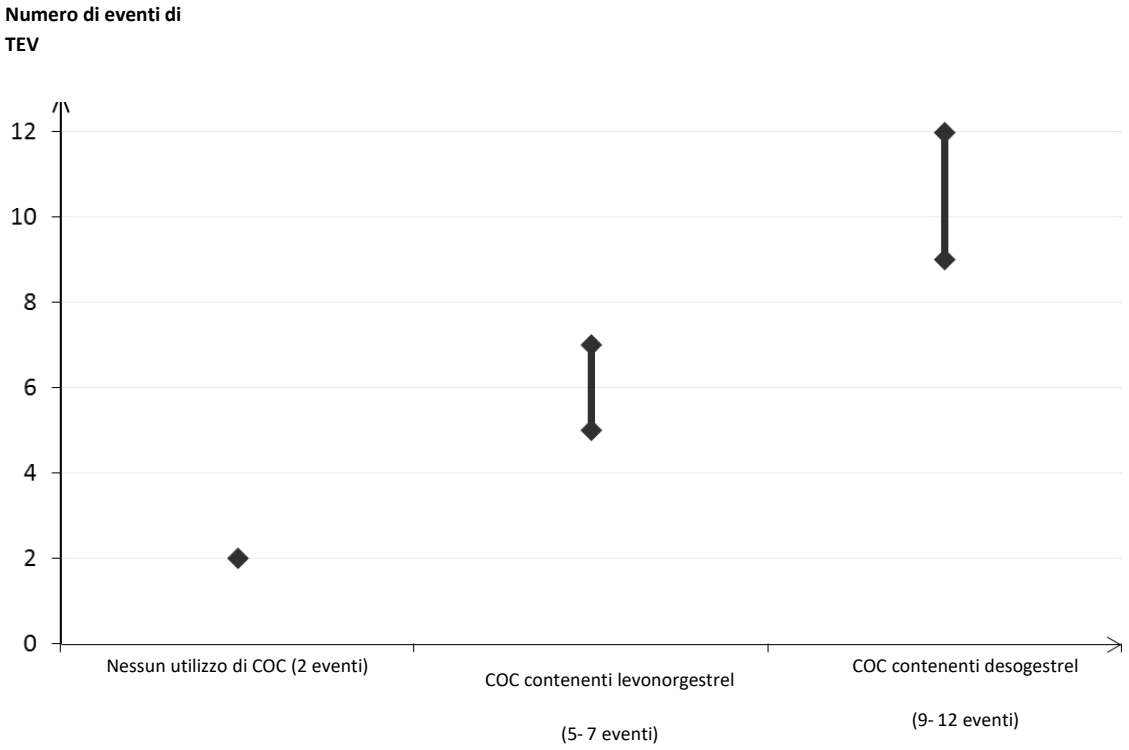
1. Disturbi circolatori
Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Lucille 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 Lucille, 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.

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).

Lucille 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).

[1] Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel.

[2] Punto medio dell'intervallo pari a 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.

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 Lucille 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.

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

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

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

2. Tumori

- Studi epidemiologici indicano che l'uso a lungo termine di contraccettivi orali mostra un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro della cervice nelle donne con infezione da papilloma virus umano (HPV). Tuttavia c'è ancora incertezza su quanto questo risultato sia influenzato da effetti confondenti (per esempio differenza nel numero di partners o nell'utilizzo di contraccettivi di barriera).

- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riportato che le donne che attualmente stanno usando contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro della mammella è raro, il numero in eccesso di casi di cancro della mammella diagnosticati nelle donne che assumono al momento o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso in relazione al rischio complessivo di cancro della mammella. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Il maggior rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o ad una combinazione di entrambi. Il cancro della mammella diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

- Nelle donne che assumono COC sono stati riportati in rari casi 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 COC dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere preso in considerazione un tumore epatico.

3. Altre condizioni

- Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono essere ad aumentato rischio di pancreatite quando assumono COC.

- Benché in molte donne che assumono COC sia stato riportato un lieve innalzamento della pressione arteriosa, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una relazione tra impiego di COC ed ipertensione. Tuttavia, se durante l'uso di un COC si sviluppa ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del COC e trattare l'ipertensione. Se appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso se con la terapia antipertensiva possono essere ottenuti valori normali di pressione arteriosa.

- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di COC è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate ma non vi è prova conclusiva di una correlazione con l'uso di COC: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus

eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.

- 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 COC finché i markers della funzionalità epatica non ritornano alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedenti trattamenti con steroidi sessuali richiede l'interruzione del COC.

- Benché i COC 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 COC. Tuttavia durante l'assunzione del COC le pazienti diabetiche debbono essere seguite attentamente.

- Malattia di Crohn e colite ulcerosa sono stati associati all'impiego di COC.

- Può verificarsi occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di COC, le donne 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.

- 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 Lucille 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 Lucille rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

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

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

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei COC può risultare ridotta nel caso per esempio, si dimentichi di assumere compresse (vedere paragrafo 4.2. "Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse"),, in caso di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2 "Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali") o di assunzione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5. "Interazioni").

Preparati a base di erbe contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usati mentre si prende Lucille a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni nel plasma ed una riduzione degli effetti clinici di Lucille (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Diminuzione del controllo del ciclo

Durante l'assunzione di qualunque COC possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare è significativa solo dopo una fase di assestamento della durata di circa tre cicli.

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, allora si devono prendere in considerazione cause non ormonali e per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se il COC è stato assunto secondo quanto descritto al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se il COC non è stato assunto correttamente prima della prima mancata emorragia da sospensione o se non si sono verificate due emorragie da sospensione, si deve escludere una gravidanza prima di continuare a prendere il COC.

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 Lucille
Con i medicinali o prodotti a base di erbe che inducono gli enzimi microsomiali si possono verificare interazioni che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e possono determinare sanguinamento intermestruale e/o insuccesso dell'efficacia del contraccettivo orale.

Gestione
L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo poche giorni 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 medicinali o prodotti a base di erbe 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 immediatamente dopo la precedente, senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Trattamento a lungo termine
Alle donne sottoposte a trattamenti a lungo termine con principi attivi induttori enzimatici si consiglia 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), ad esempio:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifabutina, rifampicina, il farmaco per l'HIV ritonavir, nelfinavir, nevirapina ed efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti contenenti "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, 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, le informazioni prescrittive relative a farmaci concomitanti HIV/HCV devono essere consultate per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione relativa. 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 supplementare di barriera.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei COC (inibitori enzimatici)
La rilevanza clinica delle possibili interazioni con gli inibitori enzimatici non è ancora nota.
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.
E' stato dimostrato che dosi di etoricoxib da 60 a 120 mg/giorno aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 rispettivamente, quando assunte insieme ai contraccettivi ormonali combinati contenenti 0,035 mg di etinilestradiolo.

Effetti di Lucille su altri medicinali

I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di altri medicinali. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina).
I dati clinici indicano che etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati di CYP1A2 portando ad un aumento debole (ad es. teofillina) o moderato (ad es. tizanidina) delle loro concentrazioni plasmatiche.

Interazioni farmacodinamiche

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

Pertanto le utilizzatrici di Lucille 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. Lucille 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 e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Lucille non è indicato durante la gravidanza. Se la gravidanza si manifesta durante il trattamento con Lucille, l'ulteriore somministrazione del farmaco deve essere interrotta. Comunque, la maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da madri che hanno usato i COC prima della gravidanza, né un effetto teratogeno quando i COC sono stati inavvertitamente presi all'inizio della gravidanza.

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

Allattamento
L'allattamento al seno può essere influenzato dai COC, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei COC non deve essere generalmente raccomandato fino al termine dello svezzamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte, ma non vi è prova che ciò influisca negativamente sulla salute del bambino.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Altri effetti indesiderati sono stati segnalati nelle donne che usano COC. Questi effetti includono: ipertensione; tumori ormono-dipendenti (ad es. tumori del fegato, cancro della mammella); cloasma e sono discussi più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

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

Gli effetti indesiderati possibilmente correlati al prodotto che sono stati riportati nelle utilizzatrici di Lucille o di COC 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) e 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	Cefalea	Emicrania		
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie vascolari			Tromboembolia venosa, tromboembolia arteriosa	
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	Ingrossamento mammario	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, ma 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 dannosi seri dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, progestinici ed estrogeni, preparati sequenziali, Codice ATC: G03AB05

L'effetto contraccettivo dei COC si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello della secrezione cervicale. Oltre all'azione protettiva nei confronti delle gravidanze, i COC presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" ed "Effetti indesiderati"), possono essere utili nel decidere il metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di sideropenia. Inoltre, con i COC a più alto dosaggio (50 μg di etinilestradiolo) c'è evidenza di una riduzione del rischio di tumori fibrocistici della mammella, cisti ovariche, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica e cancro endometriale ed ovarico. Rimane da confermare se ciò si applichi anche ai COC a più basso dosaggio.

Studi clinici hanno dimostrato che Lucille riduce in modo significativo i parametri androgenici 3-α androstenediolo-glucuronide, androstenedione, DHEA-S e testosterone libero.

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, desogestrel, viene rapidamente e completamente assorbito e convertito in etonogestrel. Il picco delle concentrazioni sieriche di etonogestrel aumenta da 1,5 ng/ml al giorno 7 a 5 ng/ml al giorno 21 del ciclo e viene raggiunto in circa 1,5 ore dopo l'assunzione. La biodisponibilità è del 62-81%.

Distribuzione

Etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo il 2-4% delle concentrazioni sieriche totali del farmaco è presente come steroide libero, il 40-70% è legato specificamente al SHBG. L'aumento di SHBG indotto da etinilestradiolo influenza la distribuzione rispetto alle proteine del siero, causando un aumento della frazione legata al SHBG ed una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione di desogestrel è di 1,5 l/kg.

Biotrasformazione

Etonogestrel è completamente metabolizzato attraverso le note vie del metabolismo degli steroidi. L'entità della clearance metabolica sierica è di circa 2 ml/min/kg. Non è stata trovata interazione con etinilestradiolo somministrato in concomitanza.

Eliminazione

I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 30 ore. Desogestrel e i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina:bile di circa 6:4.

Condizioni allo steady-state
La farmacocinetica di etonogestrel è influenzata dai livelli del SHBG, che vengono triplicati da etinilestradiolo. Dopo somministrazione giornaliera, i livelli sierici del farmaco aumentano di circa 2-3 volte, raggiungendo le condizioni allo steady state durante la seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, etinilestradiolo viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco delle concentrazioni sieriche, pari a circa 80 pg/ml, viene raggiunto entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta, dopo coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa del piccolo intestino, sia del fegato. La principale via metabolica di etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica, ma si forma anche una ampia varietà 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 di etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico, la fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 24 ore. Il farmaco immodificato non viene escreto, i metaboliti di etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina:bile pari a 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo steady state
Le concentrazioni delle condizioni allo steady state vengono raggiunte dopo 3-4 giorni, quando i livelli sierici del farmaco sono più elevati del 30-40% rispetto alla assunzione di una singola dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica , tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tuttavia, deve essere tenuto presente 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
tutto-*rac-alfa*-tocoferolo
lattosio monoidrato
amido di patata
povidone
silice colloidale anidra
acido stearico

Rivestimento
ferro ossido rosso (E172)*
ferro ossido giallo (E172)**
ipromellosa
macrogol 400
talco
titanio diossido (E171)

* solo nelle compresse con 0,100 mg desogestrel/0,030 mg etinilestradiolo (compresse rosse)
** solo nelle compresse con 0,050 mg desogestrel/0,035 mg etinilestradiolo (compresse gialle)

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.
Conservare nella sua confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio, inserito in una bustina di alluminio.
Confezioni da: 21; 3x21 e 6x21 compresse

Ciascun blister contiene 21 compresse (7 compresse gialle, 7 rosse e 7 bianche).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

21 compresse rivestite con film – AIC n. 037120019
3 x 21 compresse rivestite con film – AIC n. 037120021
6 x 21 compresse rivestite con film – AIC n. 037120033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Novembre 2006
<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2022