

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ARTIZIA 0,075 mg/0,020 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține gestoden 0,075 mg și etinilestradiol 0,020 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 35,02 mg și zahăr 19,63 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeu biconvex, rotund și lucios, de culoare albă, cu un diametru de aproximativ 5,5-5,7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie Artizia trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Artizia comparativ cu cel al altor CHC (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cum se utilizează Artizia

Dacă contraceptivele orale combinate (COC) sunt luate conform recomandărilor, riscul de sarcină este de aproximativ 1% pe an. Dacă un drajeu este omis sau utilizat incorect, rata de eșec poate crește.

Drajeurile sunt utilizate în ordinea indicată, în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră. Acestea sunt luate cu o cantitate mică de apă, în funcție de necesitate. În timpul a 21 de zile consecutive, se ia câte un drajeu în fiecare zi.

Utilizarea drajeurilor dintr-o cutie nouă începe după un interval de 7 zile în care nu s-au administrat drajeuri, în timpul căruia apare sângerarea de întrerupere. Sângerarea începe după 2-3 zile de la utilizarea ultimului drajeu și este posibil să nu înceteze înaintea începerii unei cutii noi.

Cum se inițiază utilizarea Artizia

– *În cazul în care în luna precedentă nu s-a utilizat un contraceptiv hormonal*

Administrarea drajeurilor trebuie inițiată în prima zi a ciclului menstrual natural (adică, în prima zi a sângerării menstruale). Inițierea este, de asemenea, posibilă între zilele 2 și 5 ale ciclului menstrual; totuși, se recomandă utilizarea suplimentară a unei metode contraceptive de barieră în primele 7 zile ale primului ciclu.

- *În cazul trecerii de la un alt contraceptiv hormonal combinat (COC sau plasturi adezivi transdermici)*

Femeia trebuie să înceapă utilizarea Artizia, de preferat, imediat în ziua următoare după ultimul drajeu activ (ultimul drajeu care conține substanță activă) al COC anterior. Totuși, nu trebuie să înceapă mai târziu de ziua de după intervalul obișnuit fără administrare de drajeuri sau în ziua de după perioada în care au fost administrate pilulele cu placebo ale COC anterioare. În cazul plasturelui adeziv transdermic, femeia trebuie să înceapă utilizarea Artizia de preferat în ziua înlăturării acestuia și, cel mai târziu, în ziua în care ar fi trebuit aplicat plasturele următor.

- *În cazul trecerii de la un medicament contraceptiv care conține numai progesteron (preparate progestative orale „mini-pill”, injectabile, implantate) sau de la sistemul intrauterin care eliberează progestative (SIU)*

Trecerea de la preparatele progestative orale „mini-pill” este posibilă oricând (sau de la implant sau de la SIU - în ziua înlăturării, de la injecții - în ziua în care trebuie administrată următoarea injecție), dar în toate aceste cazuri metoda contraceptivă de barieră trebuie recomandată în primele 7 zile de utilizare a Artizia.

- *După un avort în timpul primului trimestru de sarcină*

Femeia poate iniția utilizarea drajeurilor imediat. În acest caz, nu sunt necesare precauții contraceptive suplimentare.

- *După naștere sau avort în al doilea trimestru de sarcină*

În cazul femeilor care alăptează, vezi pct. 4.6.

Femeia trebuie sfătuită să înceapă administrarea Artizia între a 21-a și a 28-a zi după naștere sau după un avort în al doilea trimestru. Dacă pacienta începe administrarea mai târziu, trebuie să i se recomande utilizarea suplimentară a metodei contraceptive de barieră în timpul primelor 7 zile de administrare a drajeurilor. Cu toate acestea, dacă a avut deja un contact sexual, este necesară excluderea prezenței sarcinii înaintea inițierii efective a utilizării COC; alternativ, femeia trebuie să aștepte prima sângerare menstruală.

Cum se procedează în cazul omiterii unui drajeu

Dacă administrarea drajeului este întârziată **cu mai puțin de 12 ore**, protecția contraceptivă nu este influențată. Femeia trebuie să administreze drajeul omis imediat ce își amintește, iar următorul drajeu să îl administreze ulterior, la momentul obișnuit.

Dacă administrarea drajeului este întârziată **cu mai mult de 12 ore**, se poate diminua protecția contraceptivă. În acest caz, măsurile suplimentare pot include următoarele reguli de bază:

1. Administrarea drajeurilor nu trebuie întreruptă niciodată pe o perioadă mai mare de 7 zile.
2. Pentru a se obține suprimarea adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, este necesară utilizarea fără întrerupere a drajeurilor pe o perioadă de 7 zile.

În conformitate cu regulile de mai sus, se recomandă următoarele măsuri:

- *Săptămâna 1*

Femeia trebuie să utilizeze ultimul drajeu omis imediat ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă administrarea a două drajeuri odată. Ulterior, drajeurile se vor administra la ora obișnuită. În plus, trebuie folosită o metodă contraceptivă de barieră în următoarele 7 zile, de exemplu prezervativul. Dacă în cele 7 zile anterioare a avut loc contactul sexual, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Riscul de sarcină este mai mare cu cât numărul de drajeuri omise este mai mare și cu cât este mai aproape intervalul obișnuit fără drajeuri.

- *Săptămâna 2*

Femeia trebuie să ia ultimul drajeu omis imediat ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă administrarea a două drajeuri odată. Ulterior, drajeurile trebuie administrate la ora obișnuită. Dacă drajeurile au fost utilizate în mod regulat pe o perioadă de 7 zile înaintea primului drajeu omis, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare. În caz contrar, sau dacă s-a omis mai mult de 1 drajeu, se recomandă măsuri contraceptive speciale pentru o perioadă de 7 zile.

- *Săptămâna 3*

Există un risc crescut de diminuare a protecției contraceptive, ca urmare a apropiării intervalului fără drajeuri. Cu toate acestea, în ciuda acestui fapt, reducerea protecției contraceptive poate fi prevenită prin ajustarea schemei de administrare. Dacă pacienta urmează una dintre cele două proceduri posibile de mai jos, nu sunt necesare alte măsuri contraceptive, cu condiția ca toate drajeurile să fi fost utilizate corect de către femeie pe perioada de 7 zile dinaintea omiterii primului drajeu. În caz contrar, femeia trebuie să utilizeze prima dintre următoarele două posibilități și să utilizeze o altă măsură contraceptivă suplimentară pe o perioadă de 7 zile.

1. Ultimul drajeu omis trebuie utilizat imediat ce femeia își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă administrarea a două drajeuri odată. Ulterior, drajeurile trebuie utilizate după orarul obișnuit. Următoarea cutie trebuie apoi începută imediat după folosirea tuturor drajeurilor din cutia precedentă, astfel neexistând niciun interval între cutii. Sângerarea de întrerupere probabil că va apărea numai după utilizarea completă a drajeurilor din cea de a doua cutie, dar pot să apară pete de sânge sau sângerări inter-menstruale în cursul zilelor de administrare a acestor drajeuri.
2. Femeia poate, de asemenea, să fie sfătuită să oprească administrarea drajeurilor din cutia utilizată. Astfel, se va obține un interval fără administrare de drajeuri de maximum 7 zile, incluzând și zilele în care s-a omis administrarea drajeurilor, iar ulterior se va trece la administrarea drajeurilor din următoarea cutie.

Dacă femeia uită să ia drajeuri și, ulterior, nu apare nicio sângerare de întrerupere în primul interval normal fără utilizare de drajeuri, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

Proceduri în caz de tulburări gastro-intestinale

În caz de tulburări gastro-intestinale grave, absorbția substanțelor active poate scădea, fiind astfel necesare metode contraceptive suplimentare.

Dacă apar vărsături în intervalul de 3-4 ore de la administrarea drajeului, poate fi utilizată metoda recomandată în cazul omiterii administrării unui drajeu (vezi pct. 4.2.3.).

Dacă femeia nu dorește să modifice orarul obișnuit de utilizare a drajeurilor, aceasta trebuie să ia un drajeu din altă cutie.

Cum se modifică sau amână menstruația

Dacă femeia dorește amânarea menstruației, trebuie să continue utilizarea drajeurilor din altă cutie de Artizia fără întrerupere. Astfel, se poate continua administrarea, după cum este necesar, până la utilizarea tuturor drajeurilor din a doua cutie. În această perioadă, pot apărea sângerări ușoare sau sângerări intermenstruale. După un interval de 7 zile fără drajeuri, femeia va relua utilizarea periodică a Artizia.

Dacă femeia dorește să modifice venirea menstruației în altă zi a săptămânii decât cea conform ciclului normal, poate scurta intervalul fără drajeuri cu câte zile dorește. Cu cât este mai scurt intervalul, cu atât este mai mare riscul de sângerare intermenstruală și sângerare ușoară în timpul utilizării celei de-a doua cutii (similar în cazul în care se amână venirea menstruației).

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă unele din aceste afecțiuni apar pentru prima oară în timpul utilizării unui contraceptiv hormonal combinat, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
 - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratat cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP]).
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S.
 - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4).

- Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4).
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
 - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală).
 - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT)).
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic).
 - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale.
 - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
 - diabetul zaharat cu simptome vasculare.
 - hipertensiunea arterială severă.
 - dislipoproteinemie severă.
- Pancreatită sau antecedente de pancreatită asociată cu hipertrigliceridemie severă.
- Boală hepatică severă în prezent sau în antecedente, atâta timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal.
- Tumori hepatice existente sau incidența acestora în anamneză (benigne sau maligne).
- Tumori maligne steroido-dependente diagnosticate sau suspectate (organe sexuale sau sânii).
- Sângerare vaginală de origine necunoscută.
- Sarcină sau suspiciune de sarcină.
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrare concomitentă cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir sau medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăruia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Artizia. În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăruia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea Artizia.

Tulburări circulatorii

Riscul de tromboembolism venos (TEV)

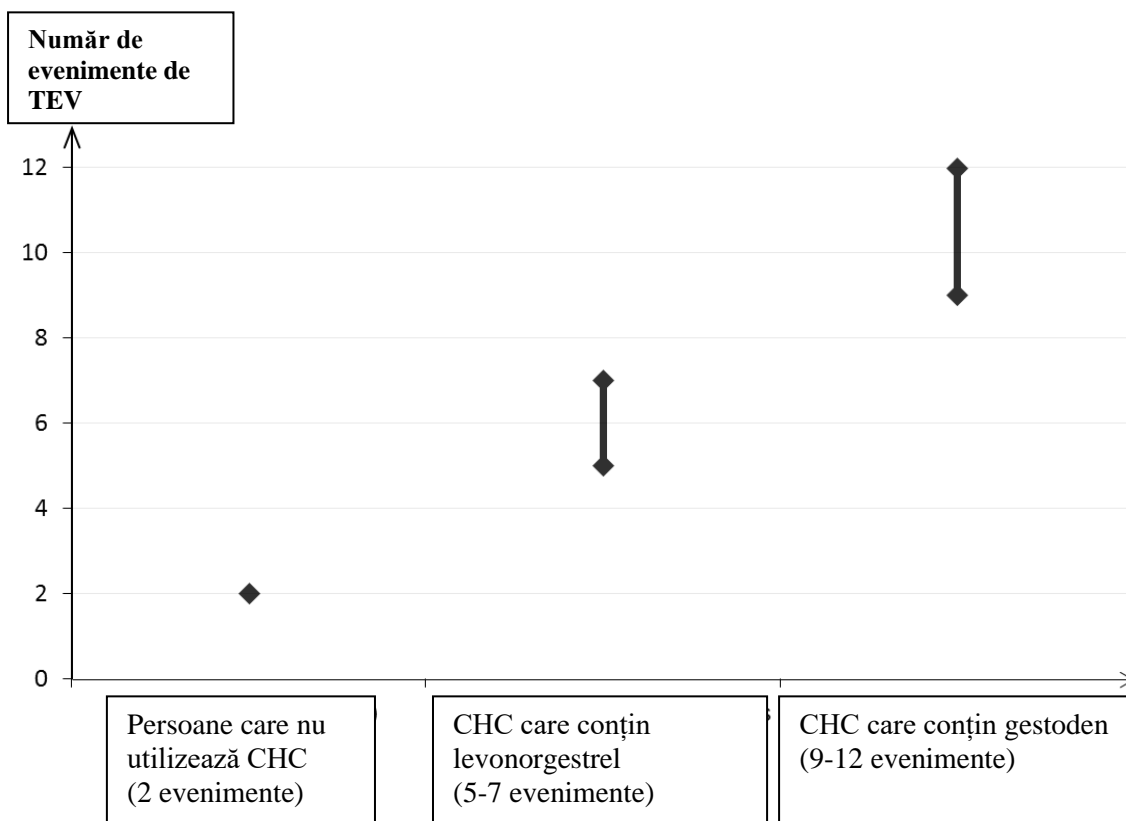
Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat (CHC) determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv. **Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Alte medicamente, cum este Artizia, pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acestea. Decizia de a utiliza orice alt medicament decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu Artizia, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.**

- Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

Se estimează¹ că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține gestoden, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6² femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.

În ambele cazuri, numărul de apariții a TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum. În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

Graficul 1. Număr de evenimente de TEV la 10000 femei în decurs de un an.



Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC.

Factori de risc pentru TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul 1).

Artizia este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

¹ Aceste incidențe au fost estimate din totalitatea datelor din studii epidemiologice, utilizând nivelurile de risc relativ pentru diferite produse, comparate cu CHC care conțin levonorgestrel.

² Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul în cazul neutilizării, de 2,3-3,6.

Tabel 1: Factori de risc pentru TEV

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul membrilor inferioare sau al pelvisului sau traumatism major Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc.	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării plasturelui/contraceptivului oral/inelului (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acestora mai devreme de până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Artizia.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, de exemplu înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă.
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani.

Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Fertilitatea, sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului;
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau decolorarea tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețelă severă;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, umflare și decolorare ușoară spre albastru a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia de la încetșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

Riscul de tromboembolism arterial (TEA)

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

Factori de risc de TEA

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul 2). Artizia este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel 2: Factori de risc de TEA

Factor de risc	Observație
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani.
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, de exemplu înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia.
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

Simptome de TEA

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețeală, pierderea echilibrului sau coordonării;
- apariția bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierderea conștienței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern;
- senzație de disconfort care iradiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac;
- senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare;
- transpirație, greață, vărsături sau amețeală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Tumori

Cel mai important factor de risc pentru apariția carcinomului de col uterin este infecția persistentă cu papiloma virusul uman (HPV). Unele studii epidemiologice au indicat faptul că acest risc crescut poate fi accentuat de administrarea pe termen lung a contraceptivelor orale combinate. Totuși, până în prezent, există controverse despre măsura în care aceste informații pot fi legate de alți factori diagnosticați, de exemplu screening-ul cervical și comportamentul sexual, inclusiv utilizarea contraceptivelor de barieră.

O meta-analiză a 54 de studii epidemiologice indică un risc relativ ușor ridicat ($RR = 1,24$) al diagnosticelor de carcinom de sân la femeile care folosesc contraceptive orale combinate în prezent. Acest risc crescut scade progresiv pe parcursul a 10 ani de la întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate. Deoarece carcinomul la sân este rar la femeile cu vârste de până în 40 de ani, numărul crescut de carcinom la sân diagnosticat la utilizatoarele actuale și precedente de contraceptive orale combinate este scăzut în legătură cu riscul general de apariție a cancerului la sân. Aceste studii nu asigură nicio dovadă de cauzalitate. Riscul crescut de apariție a carcinomului la sân observat la utilizatoarele de contraceptive orale combinate poate fi determinat de diagnosticarea precoce, de efectul biologic al contraceptivelor orale combinate sau de combinație dintre acești doi factori. Carcinomul de sân diagnosticat la utilizatoarele actuale sau precedente este, de obicei, mai puțin avansat clinic decât la cele care nu au folosit niciodată contraceptive orale combinate.

Rareori, au fost diagnosticate tumori benigne hepatice la femeile care utilizează contraceptive orale combinate, iar tumorile maligne hepatice au fost și mai rare. Aceste tumori au determinat, rareori, apariția unei hemoragii intra-abdominale care a pus în pericol viața. Dacă sunt prezente o durere acută în epigastru, o mărire a ficatului sau semne de hemoragie intra-abdominală la o femeie care folosește contraceptive orale combinate, trebuie luată în considerare posibilitatea unei tumori hepatice în cadrul diagnosticului diferențial.

Alte afecțiuni

Femeile care suferă de hipertrigliceridemie sau care prezintă această boală în anamneza familială pot avea un risc crescut de pancreatită în timpul tratamentului cu contraceptive orale combinate.

În ciuda faptului că s-a raportat o ușoară creștere a tensiunii arteriale la multe femei care utilizează contraceptive orale combinate, o creștere semnificativă din punct de vedere clinic este rară. Dacă, totuși, apare o hipertensiune semnificativă din punct de vedere clinic pe parcursul utilizării contraceptivelor orale combinate, este recomandat ca medicul să fie precaut și să întrerupă tratamentul cu contraceptive orale combinate și să trateze hipertensiunea arterială. Dacă medicul consideră că este necesar, tratamentul cu contraceptive orale combinate poate fi reluat odată ce se obțin valori normale ale tensiunii arteriale în urma terapiei antihipertensive.

Se vorbește despre agravarea sau prima manifestare a următoarelor afecțiuni în relație atât cu sarcina, cât și cu utilizarea contraceptivelor orale combinate, însă dovada unei legături cu contraceptivele orale combinate nu este convingătoare: icterul și/sau pruritul din cauza colestazei, formarea de calculi biliari, porfiria, lupusul eritematos sistemic, sindromul hemolitic uremic, coreea Sydenham, herpesul gestațional, pierderea auzului din cauza otosclerozei.

Estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului ereditar și dobândit.

Întreruperea contraceptivelor orale combinate poate fi inevitabilă în cazul apariției tulburărilor funcționale hepatice acute și cronice până când markerii funcțiilor hepatice revin la valori normale. De asemenea, se impune întreruperea tratamentului cu contraceptive orale combinate în cazul reapariției icterului colestatic care s-a manifestat pentru prima dată în timpul sarcinii sau în timpul utilizării anterioare de steroizi sexuali.

Deși contraceptivele orale combinate pot exercita o influență asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă că este necesară modificarea regimului terapeutic

la pacientele diabetice care utilizează contraceptive orale combinate cu doză scăzută (< 0,05 mg etinilestradiol). În orice caz, pacientele cu diabet zaharat care utilizează contraceptive orale combinate trebuie monitorizate atent.

Boala Crohn și colita ulceroasă pot fi asociate cu utilizarea de contraceptive orale combinate.

Uneori, poate apărea cloasma în special la femeile care au avut în antecedente cloasmă gravidică.

Femeile predispuse la apariția cloasmei trebuie să evite expunerea la soare și la lumină ultravioletă în timpul utilizării contraceptivelor orale combinate.

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidal și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Acest medicament conține lactoză monohidrat și zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, galactoză, deficit total de lactază, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, prin urmare practic „nu conține sodiu”.

Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Artizia, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedentele heredocolaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul Artizia comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspectării unei tromboze. De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările furnizate. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe recomandările din ghidurile terapeutice în vigoare și să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

Scăderea eficacității contracepției

Eficacitatea contraceptivelor orale combinate poate fi scăzută, de exemplu, în cazul omiterii unui drajeu (vezi pct. 4.2), în cazul tulburărilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.2.4) sau al utilizării concomitente a altor medicamente (vezi pct. 4.5).

Controlul redus al ciclului menstrual

Când se utilizează orice contraceptiv oral, pot apare sângerări neregulate (sângerări ușoare sau sângerări intermenstruale), mai ales în primele luni de utilizare. Din acest motiv, este indicată decelarea cauzei acestor sângerări neregulate abia după intervalul de adaptare de aproximativ trei cicluri.

Dacă sângerarea neregulată continuă sau dacă apare după perioada ciclurilor regulate, atunci este necesar să se considere posibilitatea unei cauze non-hormonale și să se urmeze etapele de diagnostic corespunzătoare pentru a elimina malignitatea sau sarcina. De asemenea, poate fi necesar chiuretajul. La unele femei, sângerarea de întrerupere nu e obligatoriu să se producă în intervalului fără drajeuri. Dacă se utilizează un contraceptiv oral combinat în conformitate cu instrucțiunile menționate la pct. 4.2, sarcina este improbabilă. Dacă totuși nu s-a utilizat un contraceptiv oral combinat în mod regulat înainte de prima lipsă a sângerării, sau dacă sângerarea de întrerupere nu s-a produs de două ori, atunci trebuie eliminată suspiciunea de sarcină înainte de a continua utilizarea contraceptivului oral combinat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: Informațiile pentru prescrierea medicamentelor administrate concomitent trebuie consultate pentru identificarea potențialelor interacțiuni.

Efecte ale altor medicamente asupra Artizia

Pot să apară interacțiuni cu medicamentele care induc enzimele microzomale rezultând o eliminare crescută a hormonilor sexuali care poate duce la apariția sângerării de întrerupere și/sau la eșecul efectului contraceptiv.

Management

Efectul inductor enzimatic poate fi deja observat după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximală este, în general, observată în câteva zile. După întreruperea tratamentului medicamentos, inducția enzimatică poate fi crescută pentru aproximativ 4 săptămâni.

Tratament pe termen scurt

Femeile care urmează tratament cu medicamente inductoare enzimatică trebuie să utilizeze temporar o metodă de barieră sau o altă metodă contraceptivă în plus față de COC. Metoda de barieră trebuie utilizată de-a lungul întregii perioade în care se administrează tratamentul concomitent și pentru 28 de zile după întreruperea acestuia.

Dacă tratamentul medicamentos depășește ca durată terminarea comprimatelor de COC din cutie, următoarea cutie de COC trebuie începută imediat după terminarea precedentei, fără respectarea intervalului obișnuit în care nu se administrează comprimate.

Tratament pe termen lung

La femeile care urmează tratament pe termen lung cu substanțe active inductoare enzimatică se recomandă utilizarea unei alte metode de contracepție nehormonale, de încredere.

S-au raportat următoarele interacțiuni în literatura de specialitate:

Substanțe care cresc eliminarea COC (eficacitate scăzută a COC prin inducție enzimatică)

Barbiturice, bosentan, carbamazepină, fenitoină, primidonă, rifampicină, și medicația pentru HIV: ritonavir, nevirapină și efavirenz și de asemenea posibil felbamat, griseofulvină, oxcarbazepină, topiramate și produse care conțin remedii naturiste sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Substanțe cu efecte variabile asupra eliminării COC

Atunci când sunt administrate împreună cu COC, multe combinații ale inhibitorilor de proteaze și inhibitorilor de non-nucleozid revers transcriptază pentru tratamentul infecției HIV, inclusiv combinații cu inhibitori HCV pot să crească sau să scadă concentrațiile plasmatice ale estrogenului și progesteronului. Efectul net al acestor schimbări poate fi relevant clinic în unele cazuri. Prin urmare, trebuie consultate informațiile de prescriere ale medicamentelor pentru HIV/HCV administrate concomitent în vederea identificării interacțiunilor potențiale și a oricăror recomandări cu privire la acestea. În cazul oricăror îndoieli, trebuie utilizată suplimentar o metodă contraceptivă de barieră de către femeile care se afla în tratament cu inhibitori de protează sau inhibitori non nucleozidici de revers transcriptază.

Substanțe care scad eliminarea COC (inhibitori enzimatici):

Relevanța clinică a interacțiunilor potențiale cu inhibitorii enzimatici rămâne necunoscută. Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatice ale estrogenului sau progesteronului sau amândouă.

S-a demonstrat că dozele de etoricoxib de 60 până la 120 mg/zi au crescut concentrațiile plasmatice ale etinilestradiolului de 1,4 până la 1,6 ori, atunci când este luat concomitent cu un contraceptiv hormonal combinat care conține etinilestradiol 0,035mg.

Efectele Artizia asupra altor medicamente

Contraceptivele orale pot afecta metabolismul altor substanțe active. Corespunzător, concentrațiile plasmatice și tisulare pot fie să crească (de exemplu ciclosporina) sau să scadă (de exemplu lamotrigina).

Datele clinice sugerează faptul că etinilestradiolul inhibă eliminarea substratelor CYP1A2, ceea ce duce la o creștere ușoară (de exemplu teofilina) sau moderată (de exemplu tizanidina) a concentrațiilor plasmatiche ale acestora.

Interacțiuni farmacodinamice

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALAT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC). În plus, și la pacienții la care se administrează glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, au fost observate creșteri ale ALAT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC (vezi pct. 4.3).

Ca urmare, utilizatoarele Artizia trebuie să treacă la o metodă de contracepție alternativă (de exemplu, contracepție numai cu progesteron sau metode non-hormonale) înainte de începerea tratamentului cu aceste combinații de medicamente. Administrarea cu Artizia poate fi reluată la 2 săptămâni de la încheierea tratamentului cu aceste combinații de medicament.

Investigații diagnostice

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcțiilor hepatice, tiroidiene, corticosuprarenaliene și renale, concentrațiile plasmatiche ale proteinelor (de transport) cum ar fi globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic, parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările valorilor parametrilor se încadrează în limitele normale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Artizia nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul utilizării Artizia, utilizarea trebuie întreruptă. Totuși, studii epidemiologice extinse nu au înregistrat un risc crescut de malformații congenitale la nou-născuții ai căror mame luau contraceptive orale combinate înainte de a rămâne gravide, nici nu au înregistrat efecte teratogene în cazurile în care au fost utilizate contraceptive orale combinate, din greșeală, în perioada timpurie a sarcinii.

Riscul crescut de TEV trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării Artizia în perioada post partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Lactația poate fi influențată de contraceptivele orale combinate care pot scădea cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. De aceea, în general, contraceptivele orale combinate nu sunt recomandate pentru utilizare în timpul alăptării până când copilul nu mai este alăptat. Mici cantități de steroizi contraceptivi și/sau metaboliții acestora pot fi excretați în laptele matern, totuși nu există dovezi ale efectelor nocive asupra sănătății copilului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost raportate efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse ale combinației etinilestradiol și gestoden raportate de utilizatoare. Asocierea cu utilizarea acestei combinații nu a fost confirmată sau negată.

RA sunt clasificate în grupe în funcție de terminologia MedDRA și de frecvența lor: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Rare	Hipersensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Exacerbarea simptomelor angioedemului ereditar și dobândit.
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Mai puțin frecvente	Retenție de lichide, hiperlipidemie
<i>Tulburări psihice</i>	Frecvente	Stare depresivă, modificarea dispoziției
	Mai puțin frecvente	Libido scăzut
	Rare	Libido crescut
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Migrenă
<i>Tulburări oculare</i>	Rare	Intoleranță la lentilele de contact
<i>Tulburări vasculare</i>	Rare	Tromboembolism venos Tromboembolism arterial
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente	Greață, durere abdominală
	Mai puțin frecvente	Vărsături, diaree
	Foarte rare	Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Rare	Litiază biliară
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, urticarie
	Rare	Eritem nodos, eritem polimorf
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	Frecvente	Senzație de tensiune la nivelul sânelui, mastodinie
	Mai puțin frecvente	Mărirea sânelor
	Rare	Secreții vaginale, galactoree
<i>Investigații diagnostice</i>	Frecvente	Creștere în greutate
	Rare	Scădere în greutate

Interacțiuni

Din interacțiunile cu alte medicamente (inductoare enzimatic) cu contraceptivele orale pot să apară sângerare de întrerupere și/sau eșecul efectului contraceptiv (vezi pct. 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

4.9 Supradozaj

Nu există date disponibile cu privire la reacții adverse grave în cazul supradozajului. Pot apărea următoarele simptome: greață, vărsături și la fetele tinere, sângerare vaginală ușoară. Nu există antidot specific, iar tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Progesteroni și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03AA10.

Efectul contraceptiv al contraceptivelor orale combinate (COC) se bazează pe sinergia mai multor factori. Cel mai important este inhibarea ovulației și modificarea secreției cervicale.

În afară de efectul contraceptiv, COC au și alte beneficii care trebuie luate în calcul împreună cu reacțiile adverse la medicament (vezi pct. 4.4 și 4.8) în luarea unei decizii în privința utilizării acestei metode de contracepție. Ciclul menstrual este mai regulat, menstruația este adesea mai puțin dureroasă, iar sângerarea mai puțin abundentă. Datorită acestui fapt, deficitul de fier poate fi scăzut. Pe lângă acestea, a fost demonstrat un risc mai scăzut de carcinom endometrial și ovarian. În plus, COC în doză mare (0,05 mg etinilestradiol) scad incidența chisturilor ovariene, a bolilor inflamatorii pelvine, a bolilor benigne ale sânelui și a sarcinilor ectopice. Nu s-a documentat încă dacă același lucru se aplică și COC în doze mici.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Gestoden

Absorbție

După administrarea orală, gestodenul este absorbit rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă de 4 ng/ml este atinsă în aproximativ 1 oră după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea este de aproximativ 99%.

Distribuție

Gestodenul se leagă de albumina serică și de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG). Doar 1,3% din concentrația plasmatică totală de medicament este prezentă sub formă de steroid liber, dar aproximativ 68% este legat specific de SHBG. Creșterea SHBG indusă de etinilestradiol influențează cantitatea de gestoden legat de proteinele plasmatică, ceea ce rezultă într-o creștere a fracțiunii legate de SHBG și o scădere a fracțiunii legate de albumină. Volumul de distribuție al gestodenului este de 0,7 l/kg.

Biotransformare

Gestodenul este complet metabolizat prin intermediul căilor de metabolizare cunoscute ale hormonilor steroidieni. Viteza clearance-ului metabolic din plasmă este de aproximativ 0,8 ml/min/kg. În cazul administrării concomitente cu etinilestradiol nu au fost evidențiate interacțiuni.

Eliminare

Concentrația plasmatică de gestoden este redusă în două faze de eliminare. Faza terminală este caracterizată de un timp de înjumătățire de aproximativ 12-15 ore.

Gestodenul nu este eliminat sub formă neschimbată. Metaboliții săi sunt excretați în urină și în bilă într-un raport de aproximativ 6:4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a metaboliților este de aproximativ 1 zi.

Starea de echilibru

Farmacocinetica gestodenului este influențată de concentrațiile plasmatice ale SHBG, care are o valoare de 2 ori mai crescută când acesta este administrat împreună cu etinilestradiolul. În cazul administrării zilnice, concentrația plasmatică a gestodenului crește de aproximativ 4 ori față de concentrația obținută în cazul administrării unei doze unice și atinge starea de echilibru în a doua jumătate a ciclului terapeutic.

Etinilestradiol

Absorbție

Etinilestradiolul administrat oral este absorbit rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 65 pg/ml sunt obținute în 1,7 ore. În timpul absorbției și al primului pasaj hepatic, etinilestradiolul este metabolizat în cantitate mare, ceea ce se reflectă într-o biodisponibilitate orală medie de aproximativ 45% și într-o variabilitate inter-individuală mare de aproximativ 20-65%.

Distribuție

Etinilestradiolul se leagă într-o proporție crescută, dar nespecific, de albumina plasmatică (aproximativ 98%) și induce creșterea concentrației plasmatice de SHBG. Volumul de distribuție este de aproximativ 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformare

Etinilestradiolul este supus unei metabolizări semnificative la nivelul intestinului și la primul pasaj hepatic. Etinilestradiolul este metabolizat primar prin hidroxilare aromatică, dar se formează o mare varietate de metaboliți hidroxilați și metilați, și aceștia sunt prezenți ca metaboliți liberi și conjugați cu glucuronat sau sulfat. Rata clearance-ului metabolic al etinilestradiolului este de aproximativ 5 ml/min/kg.

In vitro, etinilestradiolul este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2 precum și un inhibitor al mecanismului de bază al CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2.

Eliminare

Concentrația plasmatică a etinilestradiolului este redusă în două faze de eliminare caracterizate prin timpi de înjumătățire plasmatică de 1 oră și 10 - 20 ore. Etinilestradiolul nu este eliminat sub formă neschimbată, iar metaboliții săi sunt eliminați prin urină și bilă, într-un raport de 4:6 cu timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a metaboliților de aproximativ 1 zi.

Starea de echilibru

Ținând cont de timpul de înjumătățire variabil al fazei de eliminare terminală și de administrarea zilnică, starea de echilibru a etinilestradiolului în plasmă este atinsă după o săptămână.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special la om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere. Totuși, trebuie avut în vedere faptul că steroizii sexuali pot stimula creșterea anumitor țesuturi și tumori dependente de hormoni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Edetat de sodiu și calciu
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă 25
Stearat de magneziu

Film:

Zahăr (zaharoză)
Povidonă 90 F
Macrogol 6000
Carbonat de calciu
Talc
Ceară Montan Glycol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. Păstrați blisterul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister PVC/Al, cutie de carton.

Mărimi ambalaj: 21 drajeuri
3 x 21 drajeuri

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10, Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7462/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024