

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Laurina comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat galben conține desogestrel 0,050 mg și etinilestradiol 0,035 mg.

Fiecare comprimat roșu conține desogestrel 0,100 mg și etinilestradiol 0,030 mg.

Fiecare comprimat alb conține desogestrel 0,150 mg și etinilestradiol 0,030 mg.

Excipient: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat, până la 65 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimatele sunt rotunde, biconvexe și au diametru de 5 mm. Comprimatele sunt inscripționate cu VR 4 (comprimate galbene), VR 2 (comprimate roșii), TR 5 (comprimate albe) pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție

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

4.2 Doze și mod de administrare

4.2.1 Cum se administrează Laurina

Comprimatele trebuie luate în ordinea de pe ambalaj, în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu o cantitate suficientă de lichid, după cum este necesar. Trebuie luat câte un comprimat în fiecare zi, timp de 21 zile consecutiv, începând cu comprimatele galbene timp de 7 zile, urmate de comprimatele roșii 7 zile și, în final, comprimatele albe timp de 7 zile. Fiecare dintre blisterele următoare va fi început după un interval de 7 zile în care nu se administrează comprimatele, perioadă în care apare, de obicei, sângerarea de întrerupere. Aceasta începe de obicei în ziua 2-3 după ce a fost administrat ultimul

comprimat și este posibil ca sângerarea menstruală să nu înceteze înainte de începerea următorului blister.

4.2.2 Cum se inițiază administrarea Laurina

Fără utilizare anterioră de contraceptive hormonale (în ultima lună)

Utilizarea comprimatelor trebuie să înceapă în ziua 1 a ciclului natural al femeii (adică prima zi a sângerării menstruale). Se poate începe și în zilele 2-5, dar se recomandă utilizarea în plus a unei metode de tip barieră în timpul primului ciclu, pentru primele 7 zile de utilizare a comprimatelor.

Trecerea de la un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal sau platură transdermic)

Femeia trebuie să înceapă utilizarea de Laurina de preferat în ziua după ultimul comprimat activ (ultimul comprimat care conține substanțele active) din CHC său anterior, dar cel mai târziu în ziua următoare după intervalul obișnuit fără comprimate sau cu placebo din tratamentul său anterior cu CHC. În cazul utilizării de inel vaginal sau platură transdermic, femeia trebuie să înceapă utilizarea de Laurina de preferat, în ziua îndepărtării, dar cel mai târziu în momentul când ar fi fost timpul pentru o nouă aplicare.

Dacă femeia a folosit o metodă contraceptivă continuă și corectă și dacă este absolut sigură că nu este însărcinată poate schimba contraceptivul hormonal în orice zi a ciclului.

Perioada în care nu folosește niciun contraceptiv hormonal nu trebuie să depășească perioada de timp recomandată.

Este posibil ca nu toate metodele contraceptive (platură transdermic, inel vaginal) să fie comercializate în țările UE.

Trecerea de la o metodă contraceptivă bazată numai pe progestogen (minicomprimat, soluție injectabilă, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin cu eliberare de progestogen (DIU)

Femeia poate face schimbarea de la minicomprimat în orice zi (de la implant sau DIU trecerea se poate face în ziua înlăturării lui, iar de la un produs injectabil în ziua în care ar trebui să se administreze injecția următoare), dar, în toate aceste cazuri, este recomandată utilizarea suplimentară a unei metode contraceptive, de tip barieră, în primele 7 zile de administrare a comprimatelor.

După un avort în primul trimestru

Femeia poate începe administrarea imediat. Când se procedează în acest mod, nu mai sunt necesare metode contraceptive suplimentare.

După naștere sau după un avort în al doilea trimestru

Pentru femeile care alăptează, vezi pct. 4.6

Femeile trebuie sfătuite să înceapă administrarea din ziua 21 până în ziua 28 după naștere sau după un avort în al doilea trimestru de sarcină. Dacă se începe mai târziu, femeia trebuie instruită să folosească o metodă contraceptivă suplimentară în primele 7 zile de administrare a comprimatelor. Totuși, dacă a avut deja loc contactul sexual, trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini înainte de a se începe administrarea CHC sau femeia trebuie să aștepte prima menstruație.

4.2.3 Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise

Dacă utilizatoarea întârzie administrarea oricărui comprimat **mai puțin de 12 ore**, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să ia comprimatul de îndată ce își aduce aminte, iar următoarele comprimate se iau în continuare la ora obișnuită.

Dacă utilizatoarea întârzie administrarea oricărui comprimat **mai mult de 12 ore** protecția contraceptivă se poate reduce. Există două reguli care trebuie urmate în cazul comprimatelor uitate:

1. administrarea comprimatelor nu trebuie întreruptă niciodată mai mult de 7 zile
2. este necesară o perioadă de 7 zile de administrare neîntreruptă a medicamentului pentru a obține inhibarea adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

În funcție de caz, în practica medicală se pot da următoarele recomandări:

- **Săptămâna 1 (comprimatele galbene)**

Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat uitat de îndată ce își aduce aminte, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ulterior, va continua să își administreze comprimatul la ora obișnuită. În plus, se va folosi o metodă de barieră, cum este prezervativul, în următoarele 7 zile. Dacă a existat contact sexual în săptămâna precedentă, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Cu cât se uită mai multe comprimate și cu cât acest lucru se întâmplă mai aproape de intervalul obișnuit fără comprimate, cu atât este mai mare riscul unei sarcini.

- **Săptămâna 2 (comprimatele roșii)**

Utilizatoarea trebuie să ia comprimatul uitat de îndată ce își aduce aminte, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ulterior, va continua să își administreze comprimatul la ora obișnuită. Dacă pacienta a luat comprimatul corect în cele 7 zile dinainte de comprimatul uitat, nu este nevoie de precauții contraceptive suplimentare. Totuși, dacă nu este cazul sau dacă a fost uitat mai mult de un comprimat, femeia trebuie sfătuită să folosească metode contraceptive suplimentare timp de 7 zile.

- **Săptămâna 3 (comprimatele albe)**

Riscul scăderii siguranței este iminent din cauza apropierii de intervalul liber, în care nu se administrează comprimate. Totuși, prin modificarea schemei de administrare a comprimatelor, se poate preveni scăderea protecției contraceptive. Prin respectarea oricăreia dintre următoarele două opțiuni, nu este necesar să se ia alte măsuri contraceptive, cu condiția ca în cele 7 zile dinainte de primul comprimat uitat, femeia să fi luat corect toate comprimatele. Dacă nu este cazul, femeia trebuie sfătuită să urmeze prima dintre următoarele două opțiuni și să folosească, de asemenea, măsuri contraceptive suplimentare, în următoarele 7 zile:

1. Utilizatoarea trebuie să ia comprimatul uitat de îndată ce își aduce aminte, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp.

Apoi, va continua să își administreze medicamentul la ora obișnuită. Următorul blister va fi început de îndată ce termină blisterul folosit curent, adică fără nici o pauză între blistere. Este puțin probabil ca utilizatoarea să aibă sângerare de întrerupere până la terminarea celui de al doilea blister, dar poate avea mici sângerări sau sângerare de întrerupere în zilele în care ia comprimatele.

2. Femeia poate fi sfătuită să întrerupă administrarea comprimatelor din blisterul folosit curent. Ea trebuie să păstreze un interval de până la 7 zile fără administrarea comprimatelor, incluzând în acest interval zilele în care a uitat comprimatul, după care să continue cu blisterul următor.

Dacă după ce a uitat să ia unul sau mai multe comprimate femeia nu are sângerare de întrerupere în primul interval fără administrare de comprimate, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

4.2.4 Recomandări în caz de tulburări gastro-intestinale

În caz de tulburări gastro-intestinale severe, absorbția poate fi incompletă și trebuie folosite măsuri contraceptive suplimentare

Dacă vărsăturile apar în interval de 3-4 ore după administrarea comprimatelor, sunt valabile recomandările privind comprimatele uitate, așa cum sunt descrise în pct. 4.2.3. Dacă femeia nu dorește

să schimbe schema de administrare a comprimatelor, trebuie să își administreze comprimatul suplimentar din alt blister.

4.2.5 Cum se poate schimba sau întârzia apariția unei menstruații

Întârzierea menstruației nu reprezintă o indicație a medicamentului. Cu toate acestea, dacă în cazuri excepționale menstruația trebuie întârziată, femeia trebuie să continue administrarea comprimatelor albe din alt blister de Laurina, fără interval liber. Se poate întârzia apariția menstruației cu maxim 7 zile, până la terminarea celui de al doilea blister. În această perioadă femeia poate avea sângerare de întrerupere sau mici sângerări. Se va relua administrarea Laurina în mod obișnuit, după intervalul obișnuit de 7 zile fără administrare de comprimate.

Pentru a schimba apariția menstruației pentru o altă zi din săptămână decât cea din schema curentă, se recomandă scurtarea intervalului următor fără administrare de comprimate, cu numărul de zile dorit. Cu cât intervalul este mai scurt, cu atât este mai mare riscul ca femeia să nu aibă sângerare menstruală de întrerupere și, în acest caz, vor apărea sângerare de întrerupere și mici sângerări (pete) în timpul utilizării celui de-al doilea blister (exact ca în cazul întârzierii unei menstruații).

Copii și adolescenți

Nu sunt date clinice disponibile referitoare la eficacitate și siguranță la adolescente cu vârsta sub 18 ani.

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie administrate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pentru prima dată pe perioada folosirii CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă 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 (inclusiv Factor V Leiden), deficitul de antitrombină-III, deficitul de proteină 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 afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală).
 - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau afecțiune prodromală (de exemplu atac ischemic tranzitoriu, AIT).
 - Predispoziție cunoscută ereditară sau dobândită pentru tromboembolism arterial cum sunt hiperhomocisteinemia și anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anti-cardiolipină, 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 semnificativ cum ar fi:
 - diabetul zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiune arterială severă
 - dislipoproteinemie severă.
- Pancreatită prezentă sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă.
- Prezența sau antecedente de afecțiune hepatică severă, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal.
- Prezență sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne).

- Afecțiuni maligne cunoscute sau suspectate că ar fi influențate de hormoni sexuali (de ex., ale organelor genitale sau ale sânilor).
- Hiperplazie endometrială.
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută.
- Sarcină sau suspiciune de sarcină.
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1..
- Laurina este contraindicat pentru utilizare în asociere cu medicamente care conțin ombitasvir / paritaprevir / ritonavir și dasabuvir, medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

4.4.1 Atenționări

Dacă există oricare dintre afecțiunile sau factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Laurina.

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 Laurina.

1. Tulburări circulatorii

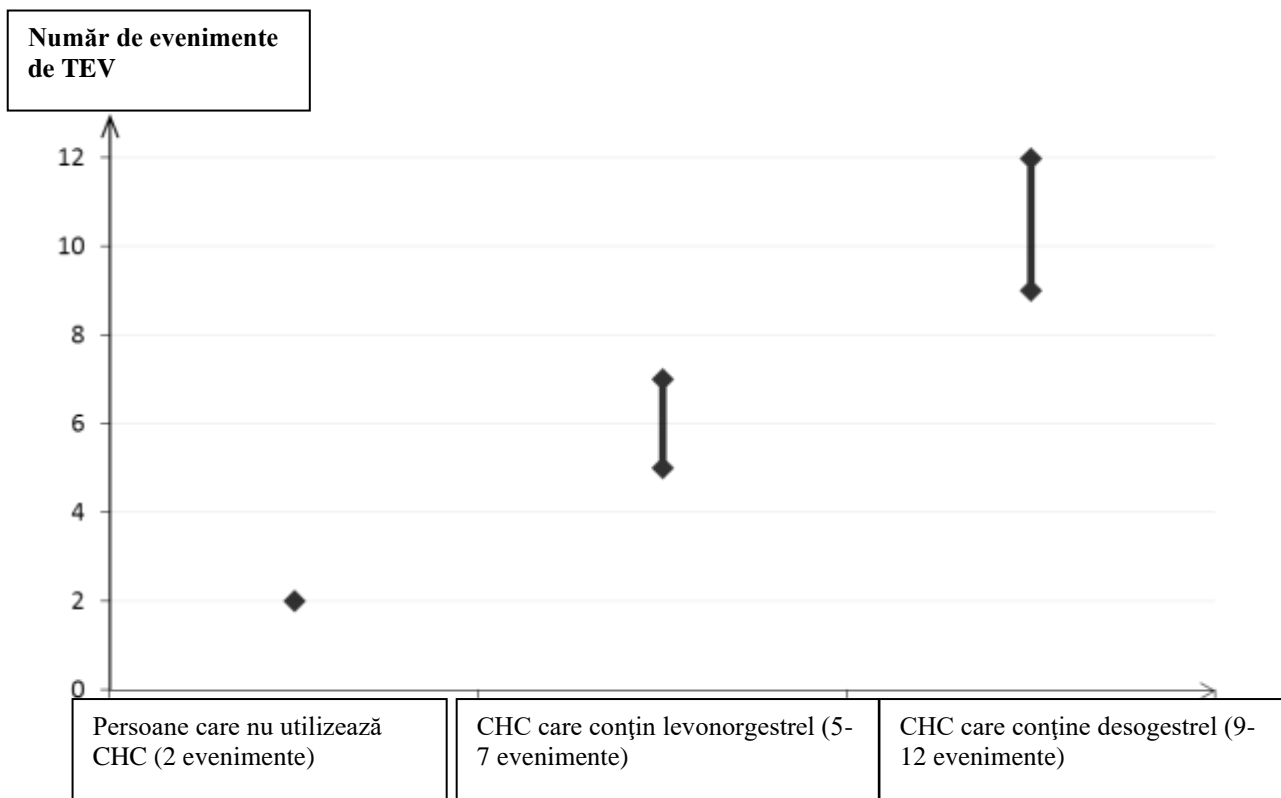
Risc de tromboembolism venos (TEV)

- 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 Laurina pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acesta. 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 faptul că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu utilizarea Laurina, 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 desogestrel, 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.

¹ Aceste incidente au fost estimate din totalitatea datelor de studii epidemiologice, utilizând nivelurile de risc relativ pentru diferite produse, comparate cu CHC care conține 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

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 de 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).

Laurina 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).

Tabel: Factori de risc de 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 picioarelor sau al pelvisului, intervenție neurochirurgicală sau traumatism major	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării plasturelui/pilulei/inelului (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia 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 Laurina.

Factor de risc	Observație
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	
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, 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 „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 hemoptizii;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală 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 încețoșarea 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). Laurina 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: 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, 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 de simptome, 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, amețală, 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 cunoștinței 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 radiază 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.

2. Tumori

- Studii epidemiologice evidențiază că utilizarea pe termen lung de contraceptive orale reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de col uterin la femeile infectate cu papilomavirus uman (HPV). Cu toate acestea, încă există incertitudini cu privire la măsura în care acest risc crescut este influențat de efecte suprapuse (de exemplu, diferența între numărul de parteneri sexuali sau utilizarea de contraceptive tip barieră).
- O meta-analiză din 54 de studii epidemiologice a arătat că există o creștere mică a riscului relativ (RR = 1,24) de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent COC. Riscul suplimentar scade treptat în cursul următorilor 10 ani după întreruperea folosirii COC. Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul mare de cazuri de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează sau au utilizat recent COC este mic, comparativ cu riscul global de cancer mamar. Aceste studii nu oferă date privind o relație de cauzalitate. Modalitatea observată de creștere a riscului se poate datora unei diagnosticări precoce a cancerului mamar la utilizatoarele de COC, efectelor biologice ale COC sau unei combinații între diagnosticarea precoce și efectele biologice ale COC. Cancerul mamar diagnosticat la femeile care utilizează permanent COC tinde să fie mai puțin avansat din punct de vedere clinic, decât cancerul diagnosticat la cele care nu au utilizat niciodată COC.
- În cazuri rare, au fost raportate tumori benigne ale ficatului și, foarte rar, au fost semnalate tumori maligne ale ficatului, la femeile care utilizează CHC. În cazuri izolate, aceste tumori au dus la hemoragii intra-abdominale care au pus în pericol viața femeii. Tumora hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial atunci când apar dureri severe în partea superioară a abdomenului, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală, la femei care folosesc CHC.

3. Alte afecțiuni

- Femeile cu hipertrigliceridemie sau cu antecedente familiale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită atunci când utilizează CHC.
- Cu toate că au fost semnalate creșteri mici ale tensiunii arteriale la multe dintre femeile care utilizează CHC, creșteri relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Nu a fost stabilită o legătură între administrarea CHC și hipertensiunea arterială manifestă clinic. Totuși, dacă apare hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere clinic pe perioada administrării CHC, este prudent ca medicul să recomande întreruperea administrării CHC și să se inițieze tratamentul hipertensiunii arteriale. Când se consideră adecvat, se poate relua administrarea CHC, dacă valorile tensiunii arteriale se normalizează sub tratament antihipertensiv.
- Există raportări cu privire la următoarele afecțiuni care apar sau se agravează, atât în timpul sarcinii, cât și în timpul administrării CHC, dar dovezile asocierii cu administrarea CHC nu sunt relevante: icter și/sau prurit colestatic, formarea de calculi biliari, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindromul hemolitic uremic, coreea Sydenham, herpes gestațional, pierderea auzului indusă de otoscleroză, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.
- Tulburările acute sau cronice ale funcțiilor hepatice pot să necesite întreruperea administrării CHC până în momentul în care valorile testelor funcționale hepatice revin în limita valorilor normale. Recurența icterului colestatic, apărut prima oară în timpul sarcinii sau ca urmare a administrării, în antecedente, de steroizi sexuali, necesită întreruperea administrării CHC.

- Cu toate că CHC pot influența rezistența periferică la insulină și toleranța la glucoză, nu există nici o dovadă a necesității de a modifica schema terapeutică la femeile cu diabet zaharat care utilizează CHC. Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate atent în timpul administrării CHC.
- Boala Crohn și colita ulcerativă au fost asociate cu administrarea CHC.
- Cloasma poate să apară ocazional, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile predispuse la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul administrării CHC.
- 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 suicidar 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.

Laurina conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Când se discută alegerea unei metode contraceptive, trebuie luate în considerare toate informațiile de mai sus.

4.4.2 Consultație/Examinarea medicală

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Laurina, 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 Laurina 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.

4.4.3 Reducerea eficacității

Eficacitatea CHC poate fi redusă dacă sunt omise comprimate (vezi pct. 4.2.3), dacă apar tulburări gastro-intestinale (vezi pct. 4.2.4) sau în cazul administrării concomitente a unor medicamente (vezi pct. 4.5.1).

Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) nu trebuie utilizate în timpul administrării Laurina datorită riscului de scădere a concentrației plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale Laurina (vezi pct. 4.5).

4.4.4 Controlul redus al ciclului menstrual

Similar tuturor CHC, pot să apară sângerări neregulate (mici sângerări-pete sau sângerare de întrerupere), mai ales în primele luni de utilizare. Prin urmare, evaluarea oricărei sângerări neregulate este relevantă numai după un interval de adaptare de aproximativ trei cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri regulate, trebuie luate în considerare cauze non-hormonale și sunt indicate investigații diagnostice adecvate, pentru a exclude caracterul malign sau sarcina. Aceste investigații diagnostice pot include chiuretajul biopsic.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în intervalul în care nu se administrează comprimate. Dacă CHC au fost administrate conform recomandărilor descrise la pct. 4.2. este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Totuși, dacă CHC nu au fost administrate conform acestor recomandări, înainte de lipsa primei sângerări de întrerupere sau dacă sângerarea menstruală nu apare nici în luna următoare, trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini, înainte de a se continua administrarea CHC.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: informațiile privind prescrierea medicamentelor administrate concomitent, trebuie consultate pentru a identifica potențiale interacțiuni.

Efectele altor medicamente asupra Laurina

Interacțiunea medicamentelor au drept rezultat o modificare a clearance-ului hormonilor sexuali și poate duce la sangerare de întrerupere sau eșec al contracepției.

Administrare

Inducția enzimatică se poate observa după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximă este văzută, în general, în decurs de câteva săptămâni, dar se poate menține cel puțin 4 săptămâni după încetarea tratamentului medicamentos.

Tratamentul pe termen scurt

Femeile care urmează pentru o perioadă scurtă de timp un tratament cu medicamente cu inducție enzimatică, trebuie să folosească temporar o metodă contraceptivă suplimentară, în plus față de contracepția deja folosită. O altă metodă contraceptivă trebuie utilizată pe toată durata terapiei concomitente și timp de 28 zile după întreruperea acesteia.

În cazul în care tratamentul medicamentos depășește numărul tabletelor contraceptive din pachet, următorul pachet de contraceptive trebuie început imediat după cel anterior, fără a păstra intervalul fără produs.

Tratamentul pe termen lung

La femeile aflate în tratament pe term lung cu medicamente inductoare enzimaticice, o altă metodă contraceptivă non-hormonală este recomandată.

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatură.

Substanțele care cresc clearance-ul medicamentelor contraceptive (diminuarea eficacității medicamentelor contraceptive datorită proprietăților inductoare enzimaticice) sunt: barbiturice, bosentan, pirimidona, carbamazepina, hidantoine, rifabutin, rimfampicină, și antiretrovirale (medicamente folosite la pacienții cu HIV - ritonavir, nelfinavir, nevirapin, efavirenz); există suspiciuni și în ceea ce privește felbamatul, griseofulvina, oxacarbazepina, modafinil topiramatul și remedii pe bază de plante care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare).

Substanțe cu efecte variabile asupra clearance-ului medicamentelor contraceptive.

Când se administrează concomitent cu contraceptive orale, inhibitori de protează și inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, inclusiv combinații cu inhibitori de VHC, creșterea sau scăderea concentrațiile plasmaticice de estrogen și progesterone a fost observată. Efectul net al acestor schimbări poate fi relevant clinic în unele cazuri.

Prin urmare, informațiile de prescriere a medicamentelor HIV / VHC administrate concomitent, trebuie consultate pentru a identifica potențialele interacțiuni și recomandările aferente. În cazul în

care există neclarități, o metodă suplimentară de contracepție este recomandată în cazul femeilor care primesc tratament cu inhibitori de protează și inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei.

Efectele Laurina asupra altor medicamente

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

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). Drept urmare, femeile care utilizează Laurina trebuie să utilizeze altă metodă contraceptivă (de exemplu, contracepție exclusiv pe bază de progestagen sau metode non-hormonale) înainte de a începe tratamentul cu aceste regimuri terapeutice combinate. Administrarea Laurina poate fi reluată după 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu aceste regimuri terapeutice combinate.

Teste de laborator

Administrarea de steroizi contraceptivi poate influența rezultatele anumitor investigații diagnostice, incluzând testele biochimice hepatice, tiroidiene, corticosuprarenale și renale, concentrațiile plasmatică ale proteinelor transportoare, de exemplu globulina de legare a glucocorticoizilor și fracțiunile lipide/lipoproteine, testele biochimice ale metabolizării carbohidraților și testele biochimice ale coagulării și fibrinolizei. Modificările rămân, în general, în limita valorilor paraclinice normale.

4.6 Sarcina și alăptarea

Laurina nu este indicată în timpul sarcinii. Dacă apare sarcina în timpul tratamentului cu Laurina trebuie întreruptă administrarea ulterioară. Cu toate acestea, majoritatea studiilor epidemiologice au arătat că nu există o creștere a riscului de malformații congenitale la nou-născuții femeilor care foloseau CHC în perioada dinainte de sarcină și nici efect teratogen atunci când s-a administrat CHC, în mod incorect, în primul trimestru de sarcină.

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

Administrarea CHC poate influența lactația, deoarece poate reduce cantitatea și poate modifica compoziția laptelui matern. Prin urmare, în general, nu se recomandă administrarea CHC până în momentul în care se întrerupe alăptarea. În laptele matern se pot excreta mici cantități de steroizi contraceptivi și/sau metabolizări ai lor, dar nu există dovezi cu privire la reacțiile adverse asupra sugarului.

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

Laurina nu are nicio influență 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.

Alte reacții adverse au fost raportate la femeile care utilizează CHC: acestea sunt discutate în detaliu în pct. 4.4.

Ca în cazul tuturor CHC, modificările sângerărilor vaginale pot să apară, în special în primele luni de utilizare. Acestea pot include modificări ale frecvenței (absente, mai puțin frecvente, mai frecvente sau continue), intensității (redușă sau crescută) sau duratei sângerărilor.

Reacțiile adverse posibil asociate medicamentului raportate, în general, la utilizatoarele de Laurina sau de CHC sunt prezentate în tabelul următor¹. Toate RA sunt enumerate pe clase de sisteme și organe și de frecvență; frecvente ($\geq 1/100$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$), rare ($< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sângerarea intermenstruală și/sau eșecul contracepției poate rezulta în urma interacțiunilor cu medicamentele inductoare enzimatic și contraceptivele orale (vezi pct 4.5).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Exacerbarea angioedemului ereditar sau dobândit
Tulburări metabolice și de nutriție		Retenție de lichide		
Tulburări psihice	Depresie, modificări de dispoziție	Scăderea libidoului	Creșterea libidoului	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Migrenă		
Tulburări oculare			Intoleranță la lentilele de contact	
Tulburări vasculare			Tromboembolism venos Tromboembolism arterial	
Tulburări gastro-intestinale	Greață, durere abdominală	Vărsături, diaree		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecție cutanată tranzitorie, urticarie	Eritem nodos, eritem polimorf	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Durere mamară, angorjarea sânilor	Hipertrofie mamară	Scurgeri vaginale, scurgeri mamelonare	
Investigații diagnostice	Creștere în greutate		Scădere în greutate	

¹A fost prezentat cel mai adecvat termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție adversă.

Sinonimele sau afecțiunile înrudite nu sunt prezentate, dar trebuie luate, de asemenea, în considerare.

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate efecte grave în caz de supradozaj.

Simptomele care pot să apară în caz de supradozaj sunt: greață, vărsături și, la fetele tinere, sângerări vaginale nesemnificative. Nu există antidot specific și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: progesteroni și estrogeni în combinații secvențiale, combinații, codul ATC: G03AB05

Efectul contraceptiv al CHC se bazează pe interacțiunea dintre diferiți factori, dintre care cei mai importanți sunt inhibarea ovulației și modificarea secreției cervicale. În afara protecției împotriva unei sarcini, CHC au și alte efecte pozitive care trebuie luate în calcul împreună cu cele negative (vezi pct 4.4, pct. 4.8) pentru luarea deciziei potrivite cu privire la metoda contraceptivă utilizată. Ciclul menstrual este mai regulat, menstruația este adesea mai puțin dureroasă iar sângerarea mai mică. Acest din urmă aspect poate avea ca rezultat o scădere a apariției deficitului de fier. În afară de acest lucru, pentru administrarea CHC cu doză mai mare (50 μg etinilestradiol) există dovezi care demonstrează reducerea riscului de tumori fibrochistice ale sânelui, chisturi ovariene, boală inflamatorie pelvină, sarcină ectopică, cancer de endometru și ovarian. Rămâne să fie confirmat dacă aceasta se aplică și pentru comprimatele CHC cu doze mai mici de etinilestradiol.

În studiile clinice s-a demonstrat că Laurina reduce semnificativ concentrația plasmatică a markerilor androgeni, 3- α androstendiol-glucuronoconjugat, androstendion, DHAE-S și testosteronul liber.

Copii și adolescenți

Nu sunt date clinice disponibile referitoare la eficacitate și siguranță la adolescente cu vârsta sub 18 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Desogestrel

Absorbție

Desogestrelul administrat oral este absorbit rapid și complet și convertit în etonogestrel. Concentrațiile plasmatiche maxime cresc de la 1,5 ng/ml în ziua 7 până la 5 ng/ml în ziua 21 a ciclului și sunt atinse după aproximativ 1,5 ore. Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 62-81%.

Distribuție

Etonogestrelul este legat de albumina plasmatică și de globulina de legare a hormonilor sexuali (GLHS). Numai 2-4% din concentrațiile plasmatiche totale de medicament sunt sub formă de steroid liber, 40-70% fiind legat de GLHS. Creșterea indusă de etinilestradiol a GLHS influențează distribuția proteinelor plasmatiche, producând o creștere a fracțiunii legate de GLHS și o scădere a fracțiunii legate de albumină. Volumul aparent de distribuție al desogestrelului este de 1,5 l/kg.

Metabolizare

Etonogestrelul este metabolizat complet prin căile cunoscute ale metabolizării steroizilor. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 2 ml/min și kg. Nu a fost descoperit niciun fel de interacțiune cu etinilestradiolul administrat concomitent.

Eliminare

Concentrația plasmatică de etonogestrel scade bifazic. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 30 ore. Desogestrelul și metaboliții săi sunt excretați într-un raport urină/bilă de aproximativ 6:4.

Concentrația plasmatică la starea de echilibru

Farmacocinetica etonogestrelului este influențată de nivelele GLHS, care sunt triplate de către etinilestradiol. După administrare zilnică, concentrația plasmatică a medicamentului crește de 2-3 ori, atingând starea de echilibru în a doua jumătate a ciclului de tratament.

Etinilestradiol

Absorbție

Etinilestradiolul administrat oral este absorbit rapid și complet. Concentrațiile plasmatiche maxime sunt de aproximativ 80 pg/ml și sunt atinse după 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 60%, ca rezultat al conjugării presistemice și al metabolizării la primul pasaj hepatic.

Distribuție

Etinilestradiolul este legat în proporție mare, dar non-specific, de albumina plasmatică (aproximativ 98,5%) și produce o creștere a concentrațiilor plasmatiche a GBHS. A fost determinat un volum aparent de distribuție de aproximativ 5 l/kg.

Metabolizare

Etinilestradiolul este conjugat presistemic atât în mucoasa intestinului subțire, cât și în ficat. Etinilestradiolul este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică, dar se formează o mare varietate de metaboliți hidroxilați și metilați, iar aceștia sunt prezenți sub formă de metaboliți liberi glucuroconjuguați și sulfoconjuguați. Rata de clearance metabolic este de aproximativ 5 ml/min și kg.

Eliminare

Concentrația plasmatică de etinilestradiol scade bifazic, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fazei terminale fiind de aproximativ 24 ore. Nu se excretă medicament nemodificat, iar metaboliții etinilestradiolului sunt excretați într-un raport urină/bilă de 4:6. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metaboliților este de aproximativ 1 zi.

Concentrația plasmatică la starea de echilibru

Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 3-4 zile, când concentrațiile plasmatiche ale medicamentului sunt mai mari cu 30-40%, comparativ cu o doză unică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om atunci când CHC sunt administrate conform recomandărilor. Aceasta se bazează pe studiile convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Cu toate acestea trebuie să fie avut în vedere că steroizii sexuali pot provoca creșterea unor anumite țesuturi dependente hormonal și tumori.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

All-*rac*-*alpha* -tocoferol

Lactoză monohidrat

Amidon de cartof

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Acid stearic

Film

Oxid roșu de fier (E 172)*

Oxid galben de fier (E 172)**

Hipromeloză

Macrogol 400

Talc

Dioxid de titan (E 171)

* doar pentru comprimatele cu 0,100 mg desogestrel/0,030 mg etinilestradiol (comprimatele roșii)

** doar pentru comprimatele cu 0,050 mg desogestrel/0,035 mg etinilestradiol (comprimatele galbene)

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.

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/Al ambalat în plic din aluminiu laminat.

Mărimi de ambalaj: 21, 3x21 și 6x21 comprimate

Fiecare blister conține 21 comprimate (7 galbene, 7 roșii și 7 comprimate albe).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

502/2007/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.