

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GANAZOLO 10 mg/g crema

GANAZOLO 10 mg/g emulsione cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GANAZOLO 10 mg/g crema

1g di crema contiene:

Principio attivo: Econazolo nitrato 10 mg.

Eccipienti con effetti noti:

propilene glicole	100 mg
metile p-idrossibenzoato	1,5 mg
propile p-idrossibenzoato	0,8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

GANAZOLO 10 mg/g emulsione cutanea

1 g di emulsione contiene:

Principio attivo: Econazolo nitrato 10 mg.

Eccipienti con effetti noti:

propilene glicole	100 mg
metile p-idrossibenzoato	1,5 mg
propile p-idrossibenzoato	0,8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

Emulsione cutanea

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

1. Micosi cutanee causate da: dermatofiti, lieviti e muffe.
2. Infezioni cutanee sostenute da batteri gram-positivi: Streptococchi - Stafilococchi.
3. Otite esterna micotica, micosi del condotto uditivo (limitatamente alla forma emulsione).
4. Onicomicosi.
5. Pityriasis Versicolor.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

GANAZOLO deve essere applicato mattina e sera nelle zone cutanee infette, con un leggero massaggio, fino a totale scomparsa della micosi (1 - 3 settimane). Si consiglia di proseguire l'applicazione di GANAZOLO per qualche giorno dopo la scomparsa della micosi.

Gli spazi intertriginosi (per esempio spazi interdigitali del piede, pieghe dei glutei) allo stadio umido dovrebbero essere detersi con garze o bende prima dell'applicazione di GANAZOLO.

Nel trattamento delle otomicosi (solo se non é presente alcuna lesione del timpano) instillare 1-2 volte al giorno 1-2 gocce di GANAZOLO emulsione, oppure inserire una striscia di garza imbevuta con l'emulsione nel condotto uditivo esterno.

Nel trattamento delle onicomicosi si raccomanda un bendaggio occlusivo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Solo per uso esterno.

GANAZOLO non deve essere utilizzato per uso oftalmico o orale.

Qualora si verificasse un'eventuale reazione di sensibilizzazione o di irritazione, l'uso del prodotto deve essere interrotto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

GANAZOLO contiene metile p-idrossibenzoato e propile p-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

GANAZOLO 10 mg/g crema contiene 150 mg di propilene glicole in 1,5 g di crema equivalente a 100 mg/g.

GANAZOLO 10 mg/g emulsione cutanea contiene 8,5 mg di propilene glicole in 2 gocce di emulsione equivalente a 100 mg/g.

Il propilene glicole può causare irritazione della pelle.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'econazolo è un noto inibitore dei citocromi CYP3A4/2C9. Nonostante la scarsa disponibilità sistemica dopo applicazione cutanea, potrebbero verificarsi interazioni significative sotto il profilo clinico. Infatti sono state segnalate reazioni clinicamente rilevanti insorte in pazienti che assumevano anticoagulanti, come warfarin o acenocumarolo. Con tali pazienti è necessario usare cautela e monitorare l'INR con maggiore frequenza. Durante il trattamento con econazolo e dopo la sua interruzione può essere necessario correggere il dosaggio di anticoagulante orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli studi su animali l'econazolo nitrato non ha mostrato effetti teratogeni, ma si è dimostrato fetotossico nei roditori a dosi materne sottocutanee di 20mg/kg/giorno e a dosi materne orali di 10 mg/kg/giorno. La rilevanza di tale effetto sugli esseri umani non è nota.

Nell'uomo, l'assorbimento sistemico di econazolo, dopo applicazione topica su pelle intatta, è basso (< 10%). Non vi sono studi adeguati e controllati sugli effetti indesiderati derivanti dall'uso di *GANAZOLO* in gravidanza, né relativi dati epidemiologici. Dal limitato numero di dati post-marketing non sono stati identificati effetti indesiderati di *GANAZOLO* sulla gravidanza o sulla salute del feto e del neonato.

A causa dell'assorbimento sistemico, *GANAZOLO* non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza a meno che il medico non lo consideri necessario per la salute della paziente.

GANAZOLO può essere usato durante il secondo e il terzo trimestre se i potenziali benefici superano i possibili rischi per il feto.

Allattamento

Dopo somministrazione orale di econazolo nitrato in ratte in allattamento, l'econazolo e/o i suoi metaboliti sono stati escreti nel latte e sono stati riscontrati nei piccoli.

Non è noto se la somministrazione cutanea di *GANAZOLO* possa provocare un assorbimento sistemico di econazolo tale da produrre quantità rilevabili nel latte materno.

Usare cautela in caso di somministrazione di *GANAZOLO* a donne in allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Si verificano irritazioni locali in rarissimi casi, per esempio nelle zone della pelle con caratteristiche eczematose. L'uso dei prodotti per uso topico, specie se protratto, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In caso di reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea, altrettanto dicasi in caso di sviluppo di microrganismi non sensibili.

Dati risultanti da studi clinici

La sicurezza di econazolo nitrato crema (1%) ed econazolo nitrato emulsione (1%) è stata valutata in 470 soggetti partecipanti a 12 studi clinici, che hanno ricevuto almeno una somministrazione di ogni formulazione. Dall'insieme dei dati raccolti in tali studi, le più comuni (incidenza $\geq 1\%$) reazioni avverse al farmaco riportate sono state (con incidenza %): prurito (1,3%), sensazioni di bruciore cutaneo (1,3%) e dolore (1,1%).

La seguente tabella mostra le reazioni indesiderate al farmaco riportate da studi clinici o dall'esperienza post-marketing sull'uso di formulazioni dermatologiche di Ganazolo, incluse le reazioni indesiderate sopraelencate. Le classi di frequenza riportate sono in accordo con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nella seguente tabella, relativa alle reazioni indesiderate delle formulazioni dermatologiche di Ganazolo, tutte le reazioni indesiderate con incidenza nota (comune o non comune) provengono da dati clinici e tutte le reazioni indesiderate con incidenza non nota provengono dall'esperienza post-marketing.

Tabella 1 Reazioni indesiderate al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni indesiderate al farmaco		
	Classe di frequenza		
	Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito Sensazione di bruciore cutaneo	Eritema	Angioedema Dermatite da contatto Rash Orticaria Vescicole Esfoliazione della cute
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore	Malessere Gonfiore	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

GANAZOLO è destinato esclusivamente all'applicazione cutanea. In caso di ingestione accidentale trattare con terapia sintomatica. Date le forme farmaceutiche disponibili destinate all'applicazione topica, casi di sovradosaggio acuto per ingestione sono estremamente improbabili e finora mai riportati. In caso di ingestione accidentale potrebbero verificarsi nausea, vomito e diarrea da trattare con terapia sintomatica. Qualora il prodotto entri accidentalmente in contatto con gli occhi, lavare con acqua pulita o soluzione fisiologica e consultare il medico se i sintomi persistono.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso topico, derivati imidazolici e triazolici, Codice ATC: D01AC03

Econazolo è un antimicotico per uso cutaneo. La sua attività si estende ai dermatofiti, lieviti e muffe, comprendendo quindi tutti i funghi patogeni umani. Econazolo è anche attivo nei confronti dei batteri Gram-positivi, proprietà vantaggiosa nel caso di infezioni miste.

Meccanismo d'azione

Econazolo svolge la sua azione sia a livello della membrana cellulare dell'agente patogeno, sia interferendo con la biosintesi ad essa legata. L'esposizione di cellule fungine al farmaco determina, in successione temporale, la comparsa dei seguenti fenomeni: aumento di permeabilità dell'involucro cellulare; ingresso del farmaco nel citoplasma; alterazione di tutti i sistemi membranosi; comparsa di prodotti di decomposizione raggruppati in vescicole ed accumulo di sostanze di natura lipidica. Questo comporta un effetto di blocco sul metabolismo dell'RNA, delle proteine e dei lipidi.

5.2 Proprietà' farmacocinetiche

Trattandosi di un prodotto per uso cutaneo, sono state effettuate prove per verificare un eventuale assorbimento sistemico. In nessun caso è stato dimostrato un assorbimento clinicamente significativo del principio attivo Econazolo né nell'animale né nell'uomo, sia dopo trattamento cutaneo che vaginale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche su diverse specie di animali hanno dimostrato che *GANAZOLO* è ben tollerato. Inoltre non è né teratogeno né mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Crema

Esteri poliglicolici di acidi grassi saturi – Propilene glicole - Metile p-idrossibenzoato - Propile p-idrossibenzoato - Acqua deionizzata.

Emulsione cutanea

Esteri poliglicolici di acidi grassi saturi – Propilene glicole- Metile p-idrossibenzoato - Propile p-idrossibenzoato - Acqua distillata.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questi medicinali non richiedono condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Crema: tubo da 30 g in alluminio verniciato con resine epossidiche-

Emulsione cutanea: flacone da 30 ml in polietilene ad alta densità.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ISTITUTO GANASSINI S.p.A. di Ricerche Biochimiche - Via P.Gaggia 16 - 20139 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Crema 10 mg/g - 30 g

AIC: 033340011

Emulsione cutanea 10mg/g - 30 ml

AIC: 033340023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2000

Data del rinnovo più recente: Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GANAZOLO 10 mg/g crema vaginale

GANAZOLO 150 mg ovuli

GANAZOLO 1 mg/ml soluzione vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GANAZOLO 10 mg/g crema vaginale–

1 g di crema contiene:

Principio attivo: Econazolo nitrato 10 mg

Eccipienti con effetti noti:

propilene glicole 100 mg

metile p-idrossibenzoato 1,5 mg

propile p-idrossibenzoato 0,8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

GANAZOLO 150 mg ovuli–

Ogni ovulo contiene:

Principio attivo: Econazolo nitrato 150 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

GANAZOLO 1 mg/ml soluzione vaginale–

Ogni flacone da 150 ml contiene:

Principio attivo: Econazolo 150 mg

Eccipienti con effetti noti:

propilene glicole 10 g

metile p-idrossibenzoato 0,20 mg

propile p-idrossibenzoato 0,02 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema vaginale

Ovuli

Soluzione vaginale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

GANAZOLO 10 mg/g crema vaginale

GANAZOLO 150 mg ovuli

Micosi vulvovaginali, Balanitis micotica.

GANAZOLO 1 mg/ml soluzione vaginale

Coadiuvante nella terapia delle affezioni vulvovaginali di origine micotica e/o batterica sensibili al chemioterapico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

GANAZOLO 10 mg/g crema vaginale

Introdurre in profondità nella vagina un applicatore riempito di crema vaginale (5 cc) per 15 giorni ogni sera prima di coricarsi, preferibilmente in posizione supina. Il trattamento deve essere protratto anche dopo la scomparsa dei disturbi soggettivi (prurito, leucorrea).

Trattamento del partner: la crema si applica una volta al giorno per 15 giorni consecutivi dopo aver lavato con acqua calda glande e prepuzio.

GANAZOLO 150 mg ovuli

Introdurre profondamente in vagina, preferibilmente in posizione supina, un ovulo ogni sera prima di coricarsi, per tre giorni consecutivi.

In caso di recidiva o nel caso che dopo una settimana dal trattamento l'esame colturale di controllo risulti positivo, andrà ripetuto un secondo ciclo di terapia.

GANAZOLO 1 mg/ml soluzione vaginale

Si somministra avvalendosi della confezione monodose e della cannula a perdere. La posologia consigliata è di una lavanda al giorno per cinque giorni e poi di altre cinque lavande praticate a giorni alterni. La posologia deve comunque essere adeguata dal medico alla gravità del quadro clinico ed adattata alle sue variazioni.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso concomitante di preservativi in lattice o diaframmi con preparati antinfettivi può ridurre l'efficacia dei contraccettivi in gomma. Pertanto, i prodotti quali GANAZOLO non devono essere utilizzati in concomitanza con diaframmi o preservativi in lattice. I pazienti che usano contraccettivi spermicidi devono consultare il medico, poiché i trattamenti vaginali locali possono inibire l'efficacia dello spermicida.

GANAZOLO non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti per il trattamento interno o esterno dei genitali. Qualora si manifestino marcata irritazione o sensibilizzazione, interrompere il trattamento.

Nei pazienti con sensibilità a imidazolo è stata riscontrata sensibilità anche a econazolo nitrato.

Non utilizzare per uso oftalmico o orale.

Soluzione vaginale: la specialità è in soluzione già pronta per l'uso e per ogni contenitore monodose è disponibile una cannula per irrigazione vaginale confezionata singolarmente. Al momento dell'uso asportare il peduncolo di chiusura posto sul tappo ed inserire una cannula nel foro presente sul tappo, facendola entrare con una leggera pressione. La manovra dell'irrigazione vaginale deve essere eseguita delicatamente sia nell'introduzione della cannula in vagina, sia nel sottoporre a pressione il contenitore per spingere il liquido nel canale vaginale. Il contenitore e la cannula vanno gettati dopo l'uso.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

GANAZOLO 10 mg/g crema vaginale e GANAZOLO 1 mg/ml soluzione vaginale contengono:

- metile p-idrossibenzoato e propile p-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- propilene glicole

GANAZOLO 10 mg/g crema vaginale contiene 500 mg di propilene glicole per applicatore equivalente a 100 mg/g.

GANAZOLO 1 mg/ml soluzione vaginale contiene 10 g di propilene glicole per flacone equivalente a 66,67 mg/ml.

Il propilene glicole può causare irritazione della pelle.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'econazolo è un noto inibitore dei citocromi CYP3A4/2C9. Nonostante la scarsa disponibilità sistemica dopo applicazione vaginale, potrebbero verificarsi interazioni significative sotto il profilo clinico e ne sono state riscontrate in pazienti che assumevano anticoagulanti, come warfarin o acenocumarolo. Con tali pazienti è necessario usare cautela e monitorare l'INR con maggiore frequenza. Durante il trattamento con econazolo e dopo la sua interruzione può essere necessario correggere il dosaggio di anticoagulante orale.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli studi su animali l'econazolo nitrato non ha mostrato effetti teratogeni, ma si è dimostrato fetotossico ad alte dosi. La rilevanza di tale effetto sugli esseri umani non è nota. A causa dell'assorbimento vaginale, GANAZOLO non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza, a meno che il medico non lo consideri necessario per la salute della paziente. GANAZOLO può essere usato durante il secondo e il terzo trimestre se i potenziali benefici superano i possibili rischi per il feto.

Allattamento

Dopo somministrazione orale di econazolo nitrato in ratte in allattamento, l'econazolo e/o i suoi metaboliti sono stati escreti nel latte e sono stati riscontrati nei piccoli. Non è noto se econazolo nitrato sia escreti nel latte materno. Utilizzare GANAZOLO con cautela se somministrato a pazienti in allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti riferiti negli studi clinici sono stati reazioni nel sito di applicazione, quali bruciore e sensazione puntoria, prurito ed eritema.

Con medicinali di questo tipo sono stati riferiti, nei primi tempi del trattamento, bruciore ed irritazione vaginale, crampi pelvici, eruzioni cutanee e cefalee. In questi casi è necessario sospendere il trattamento ed istituire una terapia idonea.

Altre possibili reazioni indesiderate al farmaco, provenienti dall'esperienza post-marketing, con frequenza non nota, possono essere le seguenti: angioedema, rash, orticaria ed ipersensibilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati casi di sovradosaggio con econazolo nitrato. In caso di ingestione accidentale potrebbero insorgere nausea, vomito e diarrea. Se necessario, trattare con terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfettivi ed antisettici ginecologici, derivati imidazolici e triazolici, Codice ATC: G01AF05

Econazolo é un antimicotico per uso vaginale. La sua attività si estende ai dermatofiti, lieviti e muffe, comprendendo quindi tutti i funghi patogeni umani. Econazolo é anche attivo nei confronti dei batteri Gram-positivi, proprietà vantaggiosa nel caso di infezioni miste.

Meccanismo d'azione

Econazolo svolge la sua azione sia a livello della membrana cellulare dell'agente patogeno, sia interferendo con la biosintesi ad essa legata. L'esposizione di cellule fungine al farmaco determina, in successione temporale, la comparsa dei seguenti fenomeni: aumento di permeabilità dell'involucro cellulare; ingresso del farmaco nel citoplasma; alterazione di tutti i sistemi membranosi; comparsa di prodotti di decomposizione raggruppati in vescicole ed accumulo di sostanze di natura lipidica. Questo comporta un effetto di blocco sul metabolismo dell'RNA, delle proteine e dei lipidi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Trattandosi di un prodotto per uso vaginale, sono state effettuate prove per verificare un eventuale assorbimento sistemico. In nessun caso é stato dimostrato un assorbimento clinicamente significativo del principio attivo Econazolo, né nell'animale né nell'uomo, sia dopo trattamento cutaneo che vaginale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche su diverse specie di animali hanno dimostrato che GANAZOLO é ben tollerato. Inoltre non é né teratogeno né mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ganazolo 10 mg/g Crema vaginale

Estere Poliglicolico di acidi grassi saturi - Propilene glicole- Metile p-idrossibenzoato - Propile p-idrossibenzoato - Acqua deionizzata.

Ganazolo 150 mg ovuli

Trigliceridi semisintetici.

Ganazolo 1 mg/ml soluzione vaginale

Propilene glicole - Acido lattico - Metile p-idrossibenzoato - Propile p-idrossibenzoato - Trimetilcetilammonio p-toluensolfonato - Profumo di lavanda - Acqua deionizzata.

6.2. Incompatibilità

Non sono state segnalate incompatibilità.

6.3. Periodo di validità

Crema vaginale: 5 anni

Ovuli: 5 anni.

Soluzione vaginale: 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questi medicinali non richiedono condizioni particolari di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Ganazolo 10 mg/g Crema vaginale

tubo da 78 g in alluminio verniciato internamente con resine epossidiche ed applicatore –

Ganazolo 150 mg ovuli

6 ovuli in contenitori monodose di materiale plastico

Ganazolo 1 mg/ml soluzione vaginale

5 flaconi da 150 ml in polietene chiusi con tappo a vite + 5 cannule irrigatrici munite di testina a doccia confezionate singolarmente.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO ISTITUTO GANASSINI S.p.A. di Ricerche Biochimiche - Via P. Gaggia 16 - 20139 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Crema vaginale 10 mg/g – Tubo da 78 g + applicatore A.I.C. 033340035

Ovuli 150 mg – 6 ovuli A.I.C. 033340047

Soluzione vaginale 1 mg/1ml – 5 flaconi da 150 ml + 5 cannule A.I.C. 033340050

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2000

Data del rinnovo più recente: Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO