

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE:

PIGRECO 30 mg + 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Una compressa contiene:

Principi attivi: delapril cloridrato 30 mg; manidipina cloridrato 10 mg.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

La terapia di associazione è indicata quando sia richiesta una ulteriore riduzione della pressione arteriosa rispetto alla monoterapia con delapril o manidipina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia abituale è di una compressa di PIGRECO una volta al giorno.

Si raccomanda di assumere la compressa al mattino dopo colazione, con poca acqua.

Insufficienza renale: poiché in presenza di insufficienza renale si verifica ridotta escrezione del componente delapril, sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con livelli serici di creatinina >3 mg/dl; si consiglia di raggiungere il dosaggio appropriato partendo da dosi adeguatamente ridotte, ad esempio ½ compressa/die di PIGRECO.

Insufficienza epatica: data l'ampia metabolizzazione a livello epatico del componente manidipina, nei pazienti con insufficienza epatica occorre prevedere una riduzione posologica sulla base della gravità della patologia concomitante.

Pazienti anziani: in considerazione della possibile compromissione della funzionalità renale e del rallentamento dei processi metabolici nei pazienti anziani, è opportuno iniziare la terapia nei pazienti di età superiore a 65 anni con ½ compressa/die di PIGRECO. In base all'evoluzione dei parametri pressori, la posologia può essere mantenuta o aumentata ad 1 compressa/die.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al delapril, ad altri ACE-inibitori o alla manidipina.

Ipersensibilità ad altri componenti del prodotto elencati al paragrafo 6.1. Grave insufficienza epatica e renale. Precedenti di edema angioneurotico. Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Età pediatrica.

L'uso concomitante di Pigreco con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

- Angioedema: con l'impiego di ACE-inibitori sono stati riportati casi di angioedema, specie dopo le prime somministrazioni.

In tali casi la terapia deve essere immediatamente sospesa ed il paziente deve essere trattato appropriatamente e tenuto sotto stretto controllo fino alla scomparsa dell'edema.

Quando l'edema è limitato al viso ed alle labbra la condizione si risolve generalmente senza trattamento, sebbene gli antiistaminici siano utili come trattamento sintomatico.

L'angioedema con interessamento della laringe può essere fatale e richiede pertanto la pronta adozione di idonee terapie come l'iniezione sottocutanea di una soluzione 1:1000 di adrenalina (0.3-0.5 ml).

I pazienti devono pertanto essere informati della necessità di riferire immediatamente qualsiasi segno o sintomo riconducibile all'angioedema (gonfiore del viso, degli occhi, delle labbra, della lingua, difficoltà a respirare) e di consultare il medico prima di ogni ulteriore assunzione del farmaco.

- Ipotensione: occasionalmente, l'assunzione di PIGRECO potrebbe indurre ipotensione sintomatica. L'evenienza di una risposta ipotensiva marcata è più probabile in alcune categorie di pazienti a rischio, quali quelli con grave scompenso cardiaco congestizio con o senza insufficienza renale associata, ipertensione renovascolare, dialisi renale, intensa deplezione salina e/o idrica di qualsiasi eziologia (ad es. intensa terapia con

diuretici dell'ansa). In questi pazienti, prima di iniziare la terapia con PIGRECO, è prudente ridurre o sospendere la terapia diuretica oppure provvedere ad un adeguato trattamento di reidratazione. In caso di ipotensione è opportuno porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare per infusione endovenosa una normale soluzione fisiologica.

La terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico e a dosi ridotte in pazienti con cardiopatia ischemica o affezioni cerebrovascolari, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o apoplezia.

- Alterata funzionalità renale: in presenza di insufficienza renale sono necessari aggiustamenti posologici e deve essere attentamente controllata la funzione renale, anche se generalmente non subisce un ulteriore deterioramento. Nel trattamento con ACE-inibitori, pazienti con preesistente scompenso cardiaco congestizio, stenosi mono- o bilaterale dell'arteria renale, ipertensione renovascolare e intensa deplezione idrica o salina, hanno un rischio aumentato di sviluppare segni di disfunzione renale (aumento di creatinina, azoto ureico e potassio sierici; proteinuria; alterazioni del volume urinario) e, raramente, insufficienza renale acuta.

Anche se non riportati con PIGRECO, lievi aumenti dell'azoto ureico e della creatininemia sono possibili occasionalmente anche in pazienti con funzionalità renale integra, in particolare se in trattamento contemporaneo con diuretici.

Se tali casi dovessero verificarsi è consigliabile la sospensione della eventuale terapia diuretica oppure la riduzione di dosaggio o la sospensione di PIGRECO.

- Alterata funzionalità epatica: PIGRECO deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica in quanto l'effetto antiipertensivo della manidipina potrebbe essere aumentato (vedere anche "Posologia e modo di somministrazione").

- Iperpotassiemia: la presenza delle seguenti condizioni può determinare maggior rischio di iperpotassiemia: insufficienza renale, uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio e/o sostituti salini contenenti potassio.

- Tosse: durante il trattamento con ACE-inibitori può comparire tosse secca, non produttiva, che scompare con la sospensione della terapia.

- Chirurgia-anestesia: PIGRECO può aumentare gli effetti ipotensivi di farmaci anestetici. L'ipotensione che si manifesta in questi casi può essere corretta mediante espansione della volemia, reidratando il paziente per via parenterale.

- Neutropenia/agranulocitosi: il trattamento con altri ACE-inibitori è stato, in rari casi, associato ad agranulocitosi e depressione midollare, in particolare in pazienti con associata insufficienza renale e/o collagenopatia. Pur non essendosi mai verificata tale evenienza con PIGRECO, è consigliabile eseguire controlli periodici dei globuli bianchi in pazienti con insufficienza renale

e/o collagenopatia o in trattamento con farmaci quali corticosteroidi.

- Pazienti in emodialisi: in pazienti trattati con ACE-inibitori sono state osservate reazioni anafilattoidi in corso di emodialisi con membrane in poliacrilonitrile ad alto flusso (AN69). Si consiglia pertanto di non impiegare queste membrane in pazienti trattati con PIGRECO.

- Gravidanza: la terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

- Pediatria: il prodotto non va usato in età pediatrica, poiché finora non vi sono sufficienti esperienze in merito.

Questo prodotto medicinale contiene lattosio: pazienti con rare malattie ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Il prodotto contiene il colorante E110, che può causare reazioni allergiche.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

4.5 Interazioni medicamentose e altre forme di interazioni

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- Agenti antiipertensivi: l'effetto antiipertensivo di PIGRECO può essere potenziato dall'associazione con diuretici, β -bloccanti e in genere con altri farmaci antiipertensivi.

- Diuretici: come con altri ACE-inibitori, una marcata risposta ipotensiva potrebbe verificarsi con PIGRECO quando il paziente è stato pre-trattato con alte dosi di diuretici.

Tale evenienza può essere evitata sospendendo o riducendo la terapia diuretica o somministrando un adeguato trattamento di reidratazione.

- Potassio e diuretici risparmiatori di potassio: il trattamento con PIGRECO può ridurre la perdita di potassio causata dai diuretici tiazidici.

I diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, amiloride, triamterene ed altri) o la somministrazione dei sali di potassio può far aumentare il rischio di iperkaliemia. Pertanto, l'impiego di tali farmaci, se richiesto, deve essere praticato con cautela ed i livelli di potassiemia controllati frequentemente.

- Litio: nei pazienti in trattamento contemporaneo con ACE-inibitori e litio sono stati descritti aumenti dei livelli ematici di litio e sintomi di intossicazione da litio. Pertanto, la contemporanea somministrazione dei due farmaci dovrebbe essere fatta con cautela ed i livelli ematici di litio controllati frequentemente. La contemporanea somministrazione di un diuretico può accrescere la tossicità del litio.

- Digossina: la somministrazione di calcioantagonisti in associazione a digossina può determinare un aumento dei livelli di quest'ultima.

- Ipoglicemizzanti: la somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può potenzialmente causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

- Antiacidi: la somministrazione contemporanea di antiacidi può ridurre leggermente l'assorbimento intestinale del componente delapril.

- Cimetidina: la somministrazione concomitante di calcioantagonisti e cimetidina può potenziare l'effetto antiipertensivo.

- Altri trattamenti concomitanti: alcool, barbiturici, narcotici somministrati congiuntamente ad ACE-inibitori possono determinare un potenziamento del calo pressorio in ortostatismo.

La contemporanea somministrazione di induttori farmacometabolici (fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale) può provocare una diminuzione dei livelli plasmatici di calcioantagonisti. In tali situazioni è indicato un regolare controllo medico.

- Co-somministrazione con FANS: quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere

preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di PIGRECO durante l'allattamento, PIGRECO non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

Poiché potrebbero verificarsi capogiri conseguenti alla riduzione pressoria, i pazienti dovrebbero essere avvertiti di prestare attenzione nell'uso di macchine e nella guida di autoveicoli.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più comunemente (> 1%) sono generalmente lievi e transitori e comprendono tosse (2,5%),

edemi (1,9%), cefalea (1,3%), vertigini (1,1%), palpitazioni (1,1%).

Altri effetti indesiderati segnalati meno frequentemente (< 1%) sono i seguenti:

- Apparato gastrointestinale: secchezza delle fauci, epigastralgia, nausea e vomito, dolore e tensione addominale, diarrea.
 - Reazioni generali: astenia, senso di malessere, inappetenza.
 - Sistema nervoso: ansietà e nervosismo, insonnia, confusione, riduzione della libido.
 - Cute: vampate di calore, aumento della sudorazione, eruzioni cutanee ed eritema accompagnati da prurito e a volte da febbre.
 - Sistema cardiovascolare: dolore toracico e angina pectoris, ipotensione. Raramente durante il trattamento con ACE-inibitori può verificarsi ipotensione sintomatica nei soggetti con grave ipovolemia e deplezione salina, come ad esempio in pazienti in trattamento con diuretici, in quelli sottoposti a dialisi od in quelli affetti da grave insufficienza cardiaca congestizia (v.si Precauzioni per l'uso). In qualche caso raro con la somministrazione di ACE-inibitori sono state osservate sincopi.
 - Apparato muscoloscheletrico: rigidità muscolare, dolore agli arti inferiori.
 - Organi di senso: alterazione della visione.
 - Sistema respiratorio: faringite. In casi sporadici durante il trattamento con gli ACE-inibitori può verificarsi edema angioneurotico (v.si Precauzioni per l'uso).
 - Apparato renale: deterioramento della funzione renale.
- Raramente possono manifestarsi aumenti dei parametri della funzionalità epatica (SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH, fosfatasi alcalina, bilirubina), renale (azotemia e creatininemia), di CPK e del bilancio elettrolitico (iperpotassiemia).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è opportuno sorvegliare le condizioni emodinamiche (pressione arteriosa, frequenza cardiaca) del paziente.

Nell'evenienza di marcata ipotensione e tachicardia occorre adottare opportune misure sintomatiche di assistenza alla funzione cardiocircolatoria.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: C09BB12 ACE-inibitore e calcio-antagonista in associazione

PIGRECO è una associazione di delapril, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e di manidipina, calcio-antagonista diidropiridinico ad attività antiipertensiva con proprietà nefroprotettive.

L'associazione di questi principi attivi attraverso meccanismi d'azione complementari produce un effetto antiipertensivo sinergico, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore rispetto ai singoli componenti.

Delapril determina l'effetto antiipertensivo per inibizione dell'enzima di conversione dell'Angiotensina I ad Angiotensina II; per effetto della lipofilia del composto l'inibizione avviene principalmente a livello della parete vasale. Delapril diminuisce le resistenze periferiche ed aumenta l'eliminazione di sodio e acqua per blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Manidipina, la cui caratteristica fondamentale è la lunga durata dell'attività antiipertensiva, manifesta una elevata selettività vascolare per il distretto renale, con aumento del flusso ematico renale, riduzione delle resistenze vascolari delle arteriole afferenti ed efferenti glomerulari e conseguente diminuzione della pressione intraglomerulare. Gli effetti benefici sull'emodinamica renale consentono il mantenimento della frazione di filtrazione glomerulare nel lungo termine. Questa caratteristica si integra con proprietà diuretiche, dovute ad inibizione del riassorbimento idrico e di sodio a livello tubulare. In prove di patologia sperimentale manidipina esercita, a dosi solo moderatamente antiipertensive, un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo del danno glomerulare da ipertensione e sulla formazione della lesione aterosclerotica.

L'associazione dei due principi attivi (PIGRECO) ha prodotto in studi farmacodinamici effetti antiipertensivi di potenza e durata significativamente maggiore rispetto ai singoli componenti.

Nei pazienti ipertesi riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa permangono per 24 ore dopo una singola dose giornaliera.

Negli studi clinici PIGRECO ha manifestato attività antiipertensiva superiore rispetto ai singoli componenti. In pazienti non adeguatamente controllati dalla monoterapia con ACE-inibitori o con Calcio-antagonisti, l'associazione di delapril e manidipina ha determinato riduzioni clinicamente importanti della pressione arteriosa sistolica e diastolica (-16/-10 mmHg). L'effetto antiipertensivo di PIGRECO si mantiene nel trattamento a lungo termine.

La diminuzione della pressione arteriosa non induce un aumento clinicamente rilevante della frequenza cardiaca sia a breve che a lungo termine.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and incombination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo.

VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi farmacocinetici hanno dimostrato che delapril, dopo rapido assorbimento dal tratto gastrointestinale è metabolizzato nelle forme attive delapril-diacido (MI), e 5-idrossi-delapril-diacido (MIII).

Il principale metabolita serico è MI, seguito da MIII, mentre i livelli serici di MII, un metabolita ciclizzato inattivo, e di delapril immodificato sono ridotti. Il metabolita MI presenta, rispetto alle altre specie circolanti, i più elevati valori di concentrazione ematica con un tempo di picco pari a 1,3-1,6 ore. L'assorbimento di delapril non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. Delapril e MI si legano alle proteine seriche umane in misura superiore al 95%. Il prodotto è eliminato per circa il 60% nelle urine delle 24 ore, prevalentemente sotto forma dei metaboliti MI e MIII e in minime quantità come delapril immodificato e MII. L'escrezione fecale appare complementare a quella urinaria. La somministrazione ripetuta non dà luogo a fenomeni di accumulo di delapril e dei metaboliti.

Dopo somministrazione orale manidipina presenta un picco di concentrazione plasmatica a 2-3,5 ore, ed è soggetta ad un effetto di primo passaggio. Il legame con le proteine plasmatiche è del 99%. Il prodotto si distribuisce ampiamente nei tessuti ed è estesamente metabolizzato, principalmente a livello epatico. L'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale (63%) e parzialmente per via urinaria (31%). Dopo somministrazioni

ripetute non si verifica accumulo. L'assorbimento della manidipina è aumentato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

La somministrazione concomitante di delapril e manidipina non ha evidenziato interferenze reciproche sulle caratteristiche farmacocinetiche dei singoli componenti.

La somministrazione ripetuta dei due principi attivi in associazione non ha dato luogo a fenomeni di accumulo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati degli studi di tossicità per somministrazione ripetuta nel ratto e nel cane hanno evidenziato adeguati margini di sicurezza in relazione alle dosi terapeutiche raccomandate.

Le manifestazioni tossiche osservate, imputabili ad esacerbazione degli effetti farmacologici, corrispondono a quanto noto per i singoli componenti, escludendo interazioni tossicologiche.

Gli studi riproduttivi condotti nel ratto e nel coniglio hanno dimostrato l'assenza di effetti teratogeni.

Non sono state riscontrate alterazioni a carico della funzione riproduttiva e sullo sviluppo fetale a dosi largamente superiori all'esposizione clinica.

Il prodotto non ha evidenziato attività mutagena ed è privo di potere cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa basso sostituita, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, riboflavina, E110 lacca di alluminio.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni. Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Il prodotto deve essere utilizzato entro 2 mesi dalla prima apertura.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Richiudere accuratamente il flacone dopo l'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore primario: flacone in vetro giallo, chiuso con capsula per chiusura di difficile apertura. Nella capsula è incluso gel di silice come essiccante.

Confezione finale: astuccio in cartoncino stampato.

Astuccio di 28 compresse divisibili

6.6 Istruzioni per l'uso

Per evitare l'uso improprio da parte dei bambini che casualmente venissero a contatto con il prodotto, il confezionamento e' stato munito di una capsula ad apertura razionale e non istintiva. E' necessario quindi:

A) per aprire: premere e contemporaneamente girare

B) per chiudere: avvitare a fondo premendo.

7. TITOLARE A.I.C.

Takeda Italia S.p.A. - Via Elio Vittorini 129, 00144 Roma

8. NUMERO DI A.I.C.:

PIGRECO 30 mg + 10 mg compresse - 28 compresse divisibili -
AIC. N. 035266016

9. DATA DI AUTORIZZAZIONE:

24 gennaio 2005

10. DATA ULTIMA REVISIONE TESTO: