

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCITRIOLO Dr. Reddy's 0,25 microgrammi capsule molli

CALCITRIOLO Dr. Reddy's 0,50 microgrammi capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CALCITRIOLO Dr. Reddy's 0,25 microgrammi capsule molli. Una capsula contiene: calcitriolo 0,25 microgrammi

CALCITRIOLO Dr. Reddy's 0,50 microgrammi capsule molli. Una capsula contiene: calcitriolo 0,50 microgrammi

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

CALCITRIOLO Dr. Reddy's è disponibile in capsule molli per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi. Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoipoparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudodipendente. Osteoporosi post-menopausale: la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro simili, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali, per le quali il trattamento con CALCITRIOLO Dr. Reddy's non è indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera ottimale di FLOCALEX va stabilita accuratamente in ogni paziente sulla base dei valori della calcemia.

Osteodistrofia renale:

l'efficacia del trattamento è condizionata dalla contemporanea assunzione di calcio: nei soggetti adulti l'apporto supplementare di calcio deve essere di 600-1000 mg al giorno.

La dose iniziale raccomandata di FLOCALEX è di 0,25 microgrammi al giorno: nei pazienti con calcemia normale o solo leggermente ridotta, sono sufficienti dosi iniziali di 0,25 microgrammi

ogni 2 giorni. Se dopo 2-4 settimane non si osservano miglioramenti del quadro clinico e dei parametri biochimici, la dose di FLOCALEX va aumentata di 0,25 microgrammi al giorno ad intervalli di 2-4 settimane. Durante questo periodo, la calcemia va controllata almeno due volte la settimana e, se si riscontra ipercalcemia, la somministrazione di FLOCALEX e quella addizionale di calcio vanno immediatamente sospese sinché la calcemia rientra nei limiti normali. La terapia sarà quindi ripresa con una posologia giornaliera inferiore di 0,25 microgrammi rispetto alla precedente. La dose giornaliera ottimale di FLOCALEX, da stabilire secondo le modalità prima indicate, è nella maggior parte dei pazienti compresa tra 0,5 microgrammi e 1 microgrammo. Posologie più elevate possono rendersi necessarie in caso di contemporanea somministrazione di barbiturici o di anticonvulsivanti.

Ipoparatiroidismo e rachitismo:

la dose iniziale raccomandata di FLOCALEX è di 0,25 microgrammi al giorno, da somministrarsi al mattino. Nel caso non si noti miglioramento nei parametri clinici e biochimici, la dose può essere aumentata, ogni 2-4 settimane. Durante questo intervallo, la calcemia va determinata almeno 2 volte la settimana. Nei pazienti con ipoparatiroidismo, si può osservare talvolta una sindrome da malassorbimento: in questi casi possono occorrere dosi più elevate di FLOCALEX.

Osteoporosi post-menopausale:

si consiglia di iniziare con la somministrazione di 0,5 microgrammi due volte al giorno e, se i livelli calcemici non presentano variazioni significative, continuare con questo dosaggio. A differenza dell'osteodistrofia renale, è assolutamente da evitare un apporto supplementare di calcio.

Durante il primo mese di terapia la calcemia va controllata almeno una volta la settimana. In caso di ipercalcemia (> 11,5 mg/100 ml), la somministrazione di FLOCALEX va sospesa sino al ripristino della normocalcemia. A giudizio del medico è possibile l'associazione con la calcitonina (soprattutto in caso di osteoporosi ad alto turnover).

Informazioni di carattere generale:

stabilita la posologia ottimale, è sufficiente un controllo della calcemia una volta al mese. Nel caso in cui il livello sierico del calcio superi di 1 mg per 100 ml i valori normali (mg 9-11/100 ml), la dose di FLOCALEX va ridotta considerevolmente o il trattamento va interrotto fino a quando si sia ristabilita la normale calcemia. Per favorire la rapida normalizzazione dei valori del calcio sierico si può anche cessare la somministrazione supplementare di calcio, prevista nel trattamento dell'osteodistrofia renale, dell'ipoparatiroidismo e del rachitismo. Deve pure essere limitato il quantitativo di calcio introdotto con la dieta. Nel periodo di ipercalcemia, è necessario eseguire quotidianamente il controllo dei livelli sierici del calcio e del fosforo. Ripristinati i valori normali, il trattamento con FLOCALEX può essere ripreso con una dose giornaliera più bassa di 0,25 microgrammi rispetto a quella precedente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia delle capsule di calcitriolo nei bambini non sono state sufficientemente studiate per consentire delle raccomandazioni di dosaggio.

Per l'uso delle capsule di calcitriolo in pazienti pediatrici sono disponibili dati limitati.

4.3 Controindicazioni

FLOCALEX è controindicato:

- in tutte le malattie associate a ipercalcemia;
- nei pazienti con nota ipersensibilità al calcitriolo (o farmaci della stessa classe) o uno qualsiasi degli eccipienti;
- se c'è evidenza di tossicità alla vitamina D.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché il calcitriolo è il metabolita attivo finale della vitamina D₃, la vitamina D così come i suoi derivati non vanno somministrati durante il trattamento con FLOCALEX. Poiché l'iperdosaggio di FLOCALEX può provocare ipercalcemia e in certi casi ipercalcemia, la calcemia va dosata almeno due volte la settimana nella fase di aggiustamento della posologia. Una volta stabilita la dose giornaliera ottimale, è sufficiente un controllo mensile della calcemia. La caduta dei valori della fosfatasi alcalina anticipa in genere la comparsa di ipercalcemia e può quindi essere un sintomo premonitore di quest'ultima.

Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale è indispensabile un controllo accurato della funzionalità renale e della calcemia prima di iniziare la terapia e ad intervalli regolari nel corso del trattamento con FLOCALEX.

I medicinali non vanno tenuti a portata di mano dei bambini.

Vi è una stretta correlazione tra il trattamento con calcitriolo e lo sviluppo di ipercalcemia.

Un brusco aumento dell'assunzione di calcio a causa di variazioni nella dieta (ad esempio, aumento del consumo di prodotti lattiero-caseari) o a causa di assunzione non controllata di preparati di calcio può scatenare ipercalcemia. I pazienti e le loro famiglie devono essere informati che la stretta aderenza alla dieta prescritta è obbligatoria e devono essere istruiti su come riconoscere i sintomi di ipercalcemia.

Non appena i livelli di calcio nel siero salgono di 1 mg/100 ml (250 micromol / l) oltre ai livelli normali (9-11 mg/100 ml o 2250-2750 micromol / l), o la creatinina sierica aumenta a >120 micromol / l, il trattamento con FLOCALEX deve essere immediatamente interrotto fino a quando si manifesta una normocalcemia (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

I pazienti immobilizzati, ad esempio coloro che hanno subito un intervento chirurgico, sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia.

Il calcitriolo aumenta i livelli di fosfato inorganico nel siero.

Mentre ciò è auspicabile in pazienti affetti da ipofosfatemia, si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza renale a causa del pericolo di calcificazione ectopica.

In questi casi, i livelli di fosfato nel plasma devono essere mantenuti normali (2-5 mg/100 ml o 0,65-1,62 mmol / l) tramite somministrazione orale di appropriati agenti leganti a base di fosfato e dieta a basso contenuto di fosfati. Il prodotto di fosfato per calcio sierico (Ca x P) non deve superare i 70 mg² / dl². I pazienti affetti da rachitismo resistente alla vitamina D (ipofosfatemia familiare) che sono in trattamento con FLOCALEX devono continuare la loro terapia orale con fosfato.

Comunque una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato da FLOCALEX deve essere presa in considerazione dal momento che questo effetto può modificare la necessità di supplementi di fosfato. Poiché calcitriolo è il metabolita più efficace della vitamina D a disposizione, durante il trattamento con FLOCALEX non devono essere prescritti altri preparati contenenti vitamina D onde assicurarsi che sia evitato lo sviluppo di ipervitaminosi D.

Se il paziente è passato da ergocalciferolo (vitamina D₂) a calcitriolo, possono essere necessari alcuni mesi affinché il livello di ergocalciferolo nel sangue torni al valore basale (vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio). I pazienti con la funzione renale normale, che assumono FLOCALEX, devono evitare la disidratazione. Deve essere mantenuto un adeguato apporto idrico. Nei pazienti con

normale funzione renale, l'ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento della creatinina sierica.

FLOCALEX capsule contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere le capsule di FLOCALEX.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché calcitriolo è il metabolita più efficace a disposizione della vitamina D, durante il trattamento con calcitriolo non deve essere prescritta nessun'altra preparazione a base di vitamina D in modo da evitare lo sviluppo di ipervitaminosi D. Se il paziente passa da ergocalciferolo (vitamina D₂) a calcitriolo, possono essere necessari alcuni mesi affinché il livello di ergocalciferolo nel sangue torni al valore basale.

Durante il trattamento con FLOCALEX devono essere sospese eventuali dosi farmacologiche di vitamina D e suoi derivati al fine di evitare possibili effetti additivi e ipercalcemia. E' necessario rispettare rigorosamente le istruzioni alimentari, soprattutto per quanto riguarda gli integratori di calcio, e si deve evitare l'assunzione incontrollata di ulteriori preparazioni contenenti calcio. Il trattamento concomitante con diuretici tiazidici aumenta il rischio di ipercalcemia. La dose di Calcitriolo deve essere determinata con cautela nei pazienti in trattamento con digitale, in quanto l'ipercalcemia in tali pazienti può provocare aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Esiste un rapporto di antagonismo funzionale tra gli analoghi della vitamina D, che favoriscono l'assorbimento del calcio, e i corticosteroidi, i quali inibiscono l'assorbimento di calcio.

Farmaci contenenti Magnesio (es. gli antiacidi) possono causare ipermagnesemia e pertanto non devono essere assunti durante la terapia con FLOCALEX da parte dei pazienti in dialisi cronica renale.

Poiché FLOCALEX ha anche un effetto sul trasporto di fosfato a livello intestinale, reni e ossa, il dosaggio di agenti leganti fosfato deve essere regolato in base alla concentrazione di fosfato nel siero (valori normali: 2-5 mg/100 ml, o 0,65-1,62 mmol / l).

I pazienti affetti da rachitismo resistente alla vitamina D (ipofosfatemia familiare) devono continuare la loro terapia orale con fosfato. Comunque, deve essere presa in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato da parte del calcitriolo, dal momento che questo effetto può modificare la richiesta di supplementi di fosfato.

La somministrazione di induttori enzimatici, come fenitoina o fenobarbitale può portare ad un aumento del metabolismo e di conseguenza ad una riduzione delle concentrazioni sieriche di calcitriolo. Pertanto può essere necessaria una dose più elevata di calcitriolo se questi farmaci sono somministrati contemporaneamente.

I sequestranti degli acidi biliari, come la colestiramina e sevelamer, possono ridurre l'assorbimento intestinale di vitamine liposolubili e quindi possono ridurre l'assorbimento intestinale di calcitriolo.

4.6 Gravidanza ed allattamento

La somministrazione di dosi orali quasi letali di vitamina D a coniglie gravide ha determinato lo sviluppo di stenosi aortica sopravvalvolare nei feti. Non vi è evidenza che suggerisca che la vitamina D sia teratogena nell'uomo anche a dosi molto elevate.

FLOCALEX deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici superano i potenziali rischi per il feto.

Si presume che nel latte materno possa passare del calcitriolo esogeno. In considerazione della sua

capacità di sviluppare ipercalcemia nella madre ed in considerazione delle reazioni avverse da Calcitriolo nei lattanti, le madri possono allattare al seno durante il trattamento con FLOCALEX, a condizione che i livelli di calcio nel siero della madre e del bambino siano monitorati.

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

Sulla base del profilo farmacodinamico di eventi avversi riportati, si presume che questo prodotto sia sicuro o è improbabile che influisca negativamente su tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Le reazioni avverse di seguito elencate riflettono l'esperienza che deriva da studi sperimentali con il calcitriolo, e dall'esperienza post-marketing. La reazione avversa più comunemente segnalata è stata l'ipercalcemia.

Le reazioni avverse elencate nella tabella 1 sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per categorie di frequenza, definite secondo la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Sintesi delle Reazioni Avverse verificatesi in pazienti trattati con Calcitriolo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità, Orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia		Diminuzione dell'appetito	Polidipsia, Disidratazione Diminuzione del peso
Disturbi psichiatrici				Apatia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Debolezza muscolare, Disturbi sensoriali
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, Nausea	Vomito	Stipsi, Dolori addominali superiori
Patologie della cute e del tessuto		Eruzioni cutanee		Eritema, Prurito

sottocutaneo				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Ritardo della crescita
Patologie renali e urinarie		Infezioni delle vie urinarie		Poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Calcinosi, Piressia, Sete
Esami diagnostici			Aumento della creatininemia	

Dal momento che il calcitriolo esercita un'attività simile alla vitamina D, possono manifestarsi effetti indesiderati simili a quelli riscontrati in caso di assunzione di una dose eccessiva di vitamina D, es. sindrome ipercalcemica o intossicazione da calcio (a seconda della gravità e durata dell'ipercalcemia - vedere paragrafi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). I sintomi acuti occasionali includono diminuzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, dolori addominali o dolori addominali superiori e stipsi.

A causa della breve emivita biologica del calcitriolo, indagini di farmacocinetica hanno dimostrato la normalizzazione della calcemia elevata, pochi giorni dopo la sospensione del trattamento, vale a dire molto più velocemente rispetto alla normalizzazione dei livelli sierici di calcio ottenuta dopo la sospensione del trattamento con preparati a base di vitamina D3.

Gli effetti cronici possono includere: debolezza muscolare, diminuzione del peso corporeo, disturbi sensoriali, piressia, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo della crescita e infezioni del tratto urinario.

In caso di ipercalcemia e concomitante iperfosfatemia con valori $> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ o $> 1,9 \text{ mmol} / \text{l}$, può verificarsi calcinosi.

In persone sensibili si possono verificare reazioni di ipersensibilità, inclusi: eruzione cutanea, eritema, prurito e orticaria

Anomalie analitiche

In pazienti con la funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento della creatinina nel sangue.

Post-marketing

Il numero di eventi avversi riportati dall'uso clinico di Calcitriolo nell'arco di 15 anni in tutte le indicazioni è molto basso e ciascun effetto, ipercalcemia inclusa, si è verificato ad un tasso $\leq 0,001\%$.

4.9 Sovradosaggio

Trattamento dell' ipercalcemia asintomatica: (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Poiché il calcitriolo è un derivato della vitamina D, i sintomi da sovradosaggio sono gli stessi del sovradosaggio da vitamina D. L'assunzione di alte dosi di calcio e fosfato insieme al FLOCALEX può dar luogo a sintomi simili. Il prodotto di fosfato per calcio sierici (Ca x P) non deve superare i 70 mg² / dl².

Un livello elevato di calcio nel dializzato può contribuire allo sviluppo di ipercalcemia.

Sintomi acuti di intossicazione da vitamina D: anoressia, cefalea, vomito, stipsi.

Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi sensoriali, eventualmente febbre con sete, poliuria, disidratazione, apatia, arrestato della crescita e infezioni del tratto urinario. Si manifesta ipercalcemia, con calcificazione metastatica della corteccia renale, miocardio, polmoni e pancreas.

Per il trattamento del sovradosaggio accidentale si devono valutare le seguenti misure: lavanda gastrica immediata o induzione del vomito per evitare ulteriore assorbimento. La somministrazione di paraffina liquida per promuovere l'escrezione fecale. Sono consigliabili determinazioni ripetute di calcio sierico. Se persistono elevati livelli di calcio nel siero, possono essere somministrati fosfati e corticosteroidi e devono essere adottate misure per realizzare un'adeguata diuresi.

Un ipercalcemia a livelli più elevati (> 3,2 mmol / l) può portare ad insufficienza renale, soprattutto se i livelli di fosfato nel sangue sono normali o elevati a causa della ridotta funzionalità renale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vitaminico, codice ATC: A11CC04

Il calcitriolo è uno dei principali metaboliti attivi della vitamina D3 che si forma a livello renale a partire dal suo precursore, il 25-idrossicolecalciferolo (25-HCC).

CALCITRIOLO Dr. Reddy's favorisce l'assorbimento intestinale del calcio e regola la mineralizzazione ossea.

Nei pazienti con grave insufficienza renale, in particolare in quelli sottoposti da tempo a periodiche emodialisi, la formazione di calcitriolo endogeno si riduce progressivamente e può anche cessare del tutto: questa carenza svolge un ruolo primario nella comparsa dell'osteodistrofia renale. Nei pazienti con osteodistrofia renale, la somministrazione orale di CALCITRIOLO Dr. Reddy's:

- normalizza l'assorbimento intestinale del calcio;
- corregge l'ipocalcemia;
- allevia i dolori ossei e muscolari.

La somministrazione favorisce inoltre:

- la normalizzazione o la riduzione dei tassi sierici della fosfatasi alcalina;
- la normalizzazione o la riduzione dei tassi sierici di paratormone.

Nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico, CALCITRIOLO Dr. Reddy's corregge l'ipocalcemia secondaria alla carenza di ormone paratiroideo. Nello pseudoipoparatiroidismo esso permette di ristabilire il normale assorbimento intestinale di calcio, di correggere l'ipocalcemia e di ridurre i livelli di paratormone circolanti. Nel rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente la somministrazione di CALCITRIOLO Dr. Reddy's porta ad un miglioramento del quadro clinico e ad una normalizzazione dei fosfati circolanti. Nel rachitismo familiare vitamina D-pseudodipendente CALCITRIOLO Dr. Reddy's determina la remissione delle lesioni ossee e la normalizzazione dei valori calcemici e fosfatemici e dell'assorbimento intestinale di calcio. Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale, la carenza di estrogeni determina una ridotta sintesi endogena di calcitriolo, con conseguente diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e dei processi di mineralizzazione ossea. La somministrazione di CALCITRIOLO Dr. Reddy's determina un significativo incremento nell'assorbimento intestinale di calcio. In tal modo il bilancio del calcio, negativo in queste pazienti, ritorna ad essere positivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi effettuati nel soggetto sano, sia con calcitriolo marcato con tritio sia con calcitriolo non marcato, dimostrano che l'assorbimento del farmaco avviene rapidamente dopo somministrazione orale, raggiungendo i livelli massimi nello spazio di 3-6 ore. Il rapido assorbimento è confermato dal rapido aumento del calcio nelle urine, verificabile già dopo sette ore dalla somministrazione. Una risposta biologica dose-correlata si evidenzia nell'aumento della escrezione di calcio nelle urine con dosi di 0,5 e 1,0 microgrammi somministrato due volte al giorno. I valori di steady-state, raggiunti con dosi di 0,5 microgrammi due volte al giorno, scendono ai livelli basali a seguito della sospensione del farmaco, con un tempo di emivita di circa tre ore e mezza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del calcitriolo è stata valutata nel topo e nel ratto. Dopo somministrazione orale la DL50 nel topo è pari a 2 mg/kg, nel ratto è >5 mg/kg. La tossicità cronica di calcitriolo è stata valutata nel ratto e nel cane. A tre gruppi di ratti e di cani è stato somministrato il composto per os, per una durata di 26 settimane, a dosaggi di 0,02, 0,08 e 0,30 microgrammi/kg/die. Nei gruppi di ratti che ricevevano dosaggi medi e alti si aveva riduzione del peso corporeo, diminuita assunzione di cibo, aumento del calcio sierico; queste modificazioni erano assenti o meno marcate nel gruppo

che riceveva i dosaggi più bassi. I cani a cui venivano somministrate le dosi alte e medie hanno presentato anoressia accentuata, grave perdita di peso, deterioramento dello stato fisico, aumento della calcemia, calcificazione metastatica dei tessuti molli e alterazioni ossee. Nei cani del gruppo che riceveva 0,02 microgrammi/kg/die questi reperti erano attenuati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula: tocoferoli concentrati, trigliceridi a catena media;
Capsula esterna: gelatina, glicerolo, titanio biossido, ferro ossido rosso.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

Scadenza della confezione integra correttamente conservata: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule molli sono contenute in blisters (da 10 alloggiamenti ciascuno) inseriti in un astuccio di cartone litografato insieme al foglietto illustrativo.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Reddy's s.r.l. – Via Fernanda Wittgens, 3 – 20123 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CALCITRIOLO Dr. Reddy's "0,25 microgrammi capsule molli" 30 capsule - AIC n° 035101017
CALCITRIOLO Dr. Reddy's "0,50 microgrammi capsule molli" 30 capsule - AIC n° 035101029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

29.12.2004/12.11.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

23 giugno 2010

Agenzia Italiana del Farmaco