

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zhekort 50 microgrammi/erogazione spray nasale, sospensione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni spruzzo della pompa eroga una dose misurata di 50 microgrammi di mometasone furoato (come mometasone furoato monoidrato).

Eccipiente con effetti noti: questo prodotto medicinale contiene 0,02 mg di benzalconio cloruro per erogazione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, sospensione

Sospensione bianca, omogenea.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zhekort spray nasale è indicato nel trattamento dei sintomi della rinite allergica stagionale o perenne negli adulti e nei bambini a partire dai 3 anni di età.

Zhekort spray nasale è indicato per il trattamento sintomatico dei polipi nasali negli adulti a partire dai 18 anni di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dopo attuazione iniziale della pompa di Zhekort spray nasale, ogni erogazione eroga approssimativamente 100 mg di sospensione di mometasone furoato, contenente mometasone furoato monoidrato equivalente a 50 microgrammi di mometasone furoato.

#### Posologia

##### Rinite allergica stagionale o perenne

*Adulti (inclusi gli anziani) e bambini dai 12 anni di età in poi*

La dose abituale raccomandata è di due erogazioni (50 microgrammi/erogazione) in ogni narice una volta al giorno (dose totale 200 microgrammi). Una volta che i sintomi siano controllati, la riduzione della dose ad una erogazione in ogni narice (dose totale 100 microgrammi) può essere efficace per il mantenimento.

Se i sintomi sono controllati in modo inadeguato, la dose può essere incrementata fino ad una dose massima giornaliera di quattro erogazioni per ogni narice una volta al giorno (dose totale 400 microgrammi). Si raccomanda la riduzione della dose una volta ottenuto il controllo dei sintomi.

##### *Bambini dai 3 agli 11 anni*

La dose abituale raccomandata è di un'erogazione (50 microgrammi/erogazione) in ogni narice una volta al giorno (dose totale 100 microgrammi).

Zhekort spray nasale in alcuni pazienti con rinite allergica stagionale ha dimostrato l'insorgenza di attività clinicamente significativa entro 12 ore dalla prima dose; tuttavia, un completo beneficio legato al trattamento può non essere raggiunto nelle prime 48 ore. Pertanto, il paziente deve continuare l'uso regolare per ottenere un completo beneficio terapeutico.

Può essere necessario iniziare il trattamento con Zhekort spray nasale alcuni giorni prima la data attesa di inizio della stagione dei pollini in pazienti con anamnesi di sintomi da moderati a severi di rinite allergica stagionale.

#### Poliposi nasale

La dose iniziale abituale raccomandata per la poliposi è di due erogazioni (50 microgrammi/erogazione) in ciascuna narice una volta al giorno (per una dose totale di 200 microgrammi). Se dopo 5 o 6 settimane i sintomi non sono controllati in modo adeguato, il dosaggio può essere aumentato fino ad una dose giornaliera di due erogazioni in ciascuna narice due volte al giorno (per una dose totale giornaliera di 400 microgrammi). Il dosaggio deve essere ridotto alla dose più bassa che permette un controllo efficace dei sintomi. Il paziente deve essere riesaminato e si devono prendere in considerazione terapie alternative se non si verifica un miglioramento dei sintomi dopo 5 o 6 settimane di somministrazione due volte al giorno.

Gli studi di efficacia e sicurezza di mometasone furoato spray nasale nel trattamento della poliposi nasale sono durati quattro mesi.

#### Popolazione pediatrica

##### Rinite allergica stagionale e perenne

La sicurezza e l'efficacia di Zhekort spray nasale non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 3 anni.

##### Poliposi nasale

La sicurezza e l'efficacia di mometasone furoato spray nasale non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

#### **Modo di somministrazione**

Agitare bene il flacone prima del primo utilizzo e dopo eseguire 10 erogazioni (finché non si ottiene uno spruzzo uniforme).

Se il vaporizzatore non viene utilizzato per 14 o più giorni, ripremere la pompa per 2 erogazioni finché non si osserva un getto uniforme, prima di utilizzarlo di nuovo.

Agitare bene il flacone prima di ogni utilizzo. Il flacone deve essere gettato dopo aver erogato il numero di attuazioni indicato in etichetta o entro 2 mesi dal primo utilizzo.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, mometasone furoato, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Zhekort spray nasale non deve essere utilizzato in presenza di infezioni localizzate non trattate che coinvolgono la mucosa nasale, come l'herpes simplex.

A causa degli effetti inibitori dei corticosteroidi sulla rigenerazione tissutale, pazienti recentemente sottoposti ad un intervento di chirurgia nasale o che abbiano subito un trauma non devono usare corticosteroidi nasali fino a che non sia avvenuta la cicatrizzazione.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Immunosoppressione

Zhekort spray nasale deve essere utilizzato con cautela, se non del tutto evitato, nei pazienti con infezioni tubercolari attive o quiescenti del tratto respiratorio o nel caso di infezioni non trattate fungine, batteriche, o virali sistemiche.

I pazienti trattati con corticosteroidi che sono potenzialmente immunosoppressi devono essere avvertiti del rischio derivante dalla esposizione a certe infezioni (es. varicella, morbillo) e dell'importanza di ricorrere al medico se si verifica tale esposizione.

#### Effetti locali nasali

In uno studio con pazienti affetti da rinite perenne, a seguito di trattamento per 12 mesi con mometasone furoato spray nasale, non ci sono state evidenze di atrofia della mucosa nasale; anzi, mometasone furoato ha contribuito a riportare la mucosa nasale verso un fenotipo istologico normale. Tuttavia, i pazienti che usano Zhekort spray nasale per svariati mesi o per un periodo prolungato devono essere esaminati periodicamente per verificare possibili modifiche della mucosa nasale. Se si sviluppa un'infezione fungina localizzata nel naso o nella faringe, può essere necessaria la sospensione del trattamento con Zhekort spray nasale o un trattamento appropriato. La persistenza di un'irritazione nasofaringea può essere un'indicazione alla sospensione di Zhekort spray nasale.

Zhekort spray nasale non è raccomandato in caso di perforazione del setto nasale (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici, si è verificata epistassi con un'incidenza maggiore rispetto al placebo. L'epistassi è stata generalmente autolimitante e di intensità moderata (vedere paragrafo 4.8).

#### Effetti sistemici dei corticosteroidi

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi per via nasale, in particolare quando usati ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con corticosteroidi orali e possono variare nei singoli pazienti e tra differenti preparazioni di corticosteroidi. I possibili effetti sistemici possono includere sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, cataratta, glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini).

In seguito all'uso di corticosteroidi per via intranasale, molto raramente sono stati riscontrati casi di incremento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.8).

Richiedono particolare attenzione quei pazienti che passano dalla somministrazione a lungo termine di corticosteroidi sistemicamente attivi a Zhekort spray nasale. La sospensione dei corticosteroidi sistemici in questi pazienti può determinare un'insufficienza delle ghiandole surrenaliche per alcuni mesi, fino al recupero della funzionalità dell'asse HPA. Se tali pazienti mostrano segni e sintomi di insufficienza surrenalica o sintomi da sospensione (es. inizialmente dolore articolare e/o muscolare, stanchezza e depressione) nonostante il sollievo dai sintomi nasali, deve essere ripreso il trattamento con corticosteroidi sistemici e devono essere istituite appropriate terapie. Tale passaggio può anche portare alla luce condizioni allergiche pre-esistenti, quali congiuntivite allergica ed eczema, precedentemente sopresse dalla terapia corticosteroidica sistemica.

Il trattamento con dosi superiori a quelle raccomandate può risultare in una soppressione surrenalica clinicamente rilevante. Se vi è evidenza che sono state utilizzate dosi maggiori di quelle raccomandate, la copertura corticosteroidica addizionale deve essere considerata durante i periodi di stress o di chirurgia di elezione.

#### Poliposi nasale

La sicurezza e l'efficacia di mometasone furoato spray nasale non sono state studiate per il trattamento di polipi unilaterali, polipi associati alla fibrosi cistica o polipi che ostruiscono completamente le cavità nasali.

- I polipi unilaterali che appaiono inusuali o irregolari, specialmente se ulcerativi o sanguinanti, devono essere valutati più approfonditamente.

#### Effetti sulla crescita della popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi nasali. Se la crescita fosse rallentata, la terapia deve essere rivista allo scopo di ridurre, se

possibile, la dose del corticosteroide nasale alla dose minima che consenta un efficace controllo dei sintomi. Inoltre, si deve considerare di sottoporre il paziente ad uno specialista pediatra.

#### Sintomi non nasali

Nonostante Zhekort spray nasale controlli i sintomi nasali nella maggior parte dei pazienti, l'uso concomitante di terapie addizionali appropriate può fornire un maggior sollievo da altri sintomi, particolarmente oculari.

#### Disturbi visivi

Sono stati riportati disturbi visivi con corticosteroidi per uso sistemico e topico. Se un paziente presenta sintomi quali visione offuscata o altri disturbi visivi è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSC), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Questo medicinale contiene il conservante benzalconio cloruro che può causare irritazione nasale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'uso concomitante deve essere evitato a meno che i benefici non superino i rischi aumentati di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi.

È stato condotto uno studio clinico di interazione con loratadina. Non sono state osservate interazioni.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza:*

I dati riguardanti l'uso di mometasone furoato in donne in gravidanza sono limitati o nulli. Gli studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come per altri preparati nasali corticosteroidi, Zhekort non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi ogni potenziale rischio per la madre, il feto o il nascituro. Bambini nati da madri che hanno assunto corticosteroidi durante la gravidanza devono essere attentamente monitorati per iposurrenalismo.

#### *Allattamento:*

Non è noto se mometasone furoato venga escreto nel latte umano.

Come per altri preparati nasali corticosteroidi, occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Zhekort spray nasale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### *Fertilità:*

Non ci sono dati sugli effetti di mometasone furoato sulla fertilità. In studi su animali, è stata dimostrata tossicità riproduttiva, ma nessun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Nessuno noto

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

L'epistassi è stata generalmente autolimitante e di lieve gravità e si è verificata con una maggior incidenza rispetto al placebo (5 %), ma con un'incidenza comparabile o inferiore rispetto ai corticosteroidi nasali di

controllo attivo studiati (fino al 15 %) come riportato negli studi clinici per la rinite allergica . L'incidenza di tutti gli altri eventi avversi è stata confrontabile con quella del placebo. Nei pazienti trattati per poliposi nasale, l'incidenza generale di eventi avversi è stata simile a quella osservata per i pazienti con rinite allergica.

Si possono verificare effetti sistemici dei corticosteroidi per via nasale, in particolare quando prescritto ad alte dosi per periodi prolungati.

#### Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse legate al trattamento ( $\geq 1\%$ ) riportate in studi clinici con pazienti con rinite allergica o poliposi nasale e nel periodo post-commercializzazione senza riferimento all'indicazione sono riportate nella tabella 1. Le reazioni avverse sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza MedDRA. All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ). La frequenza delle reazioni avverse verificatesi nel periodo post-commercializzazione è considerata come non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse correlate al trattamento			
	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Faringite Infezioni del tratto respiratorio superiore†	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche, angioedema, broncospasmo, e dispnea
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie dell'occhio			Glaucoma Pressione intraoculare aumentata Cataratta Visione offuscata (vedere paragrafo 4.4) corioretinopatia sierosa centrale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi*	Epistassi Bruciore nasale Irritazione nasale Ulcere nasali	Perforazione del setto nasale
Patologie gastrointestinali		Irritazione della gola*	Disturbi del gusto e dell'olfatto

\*registrato per due somministrazioni al giorno

†registrato con frequenza non comune per due somministrazioni al giorno nella poliposi nasale

#### *Popolazione pediatrica*

Nella popolazione pediatrica, l'incidenza di eventi avversi registrati in studi clinici, come ad esempio, epistassi (6%), cefalea (3%), irritazione nasale (2%) e starnuti (2%) è stata paragonabile al placebo.

#### **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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### **Sintomi**

L'inalazione o la somministrazione orale di dosi eccessive di corticosteroidi può portare alla soppressione della funzione dell'asse HPA.

##### **Trattamento**

Poiché la biodisponibilità sistemica di Zhekort spray nasale è < 1 %, è improbabile che il sovradosaggio richieda una terapia diversa dall'osservazione, seguita dall'inizio della somministrazione dell'appropriata dose prescritta.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Decongestionanti ed altre preparazioni nasali per uso topico – Corticosteroidi.  
Codice ATC: R01AD09

##### *Meccanismo d'azione*

Il mometasone furoato è un glucocorticosteroide topico con proprietà antiinfiammatorie locali a dosi non attive a livello sistemico.

È probabile che il meccanismo degli effetti anti-allergici e anti-infiammatori del mometasone furoato sia per lo più legato alla sua capacità di inibire il rilascio dei mediatori delle reazioni allergiche. Mometasone furoato inibisce significativamente il rilascio di leucotrieni dai leucociti dei pazienti allergici. In coltura cellulare, mometasone furoato ha dimostrato alta potenza nell'inibizione della sintesi e del rilascio di IL-1, IL-5, IL-6 e TNF $\alpha$ ; è anche un potente inibitore della produzione di leucotrieni. Inoltre, è un inibitore estremamente potente della produzione di citochine Th2, IL-4 e IL-5, da cellule umane T CD4+.

##### *Effetti farmacodinamici*

Negli studi che utilizzano la tecnica dell'esposizione ad antigene in sede nasale, il mometasone furoato spray nasale ha dimostrato attività antiinfiammatoria sia nelle fasi precoci che in quelle tardive delle risposte allergiche. Questo è stato dimostrato dalla diminuzione (contro placebo) dell'attività istaminica ed eosinofila e dalla riduzione (contro i valori base) di eosinofili, neutrofilo e di proteine di adesione della cellula epiteliale.

Nel 28 % dei pazienti con rinite allergica stagionale, il mometasone furoato spray nasale ha dimostrato l'insorgenza di attività clinicamente significativa entro 12 ore dopo la prima dose. La mediana del tempo (50 %) di insorgenza del sollievo dai sintomi è stata di 35,9 ore.

##### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico controllato verso placebo in pazienti pediatrici (n = 49/gruppo), trattati con mometasone furoato spray nasale 100 microgrammi al giorno per un anno, non si è osservata alcuna riduzione nella velocità di crescita.

Nella popolazione pediatrica di età compresa tra 3 e 5 anni, i dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia di Zhekort sono limitati e non può essere stabilito un appropriato range di dosaggio. In uno studio che ha coinvolto 48 bambini di età compresa tra 3 e 5 anni trattati con mometasone furoato intranasale 50, 100 o 200  $\mu$ g/die per 14 giorni, non vi sono state differenze significative rispetto al placebo nella variazione media del livello di cortisolo plasmatico in risposta al test di stimolazione con tetracosactrin.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi con mometasone furoato spray nasale in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la rinite allergica stagionale e perenne (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il mometasone furoato, somministrato come spray nasale acquoso, ha una biodisponibilità sistemica < 1 % nel plasma, con l'utilizzo di un metodo di dosaggio sensibile con limite più basso di quantificazione pari a 0,25 pg/ml.

### Distribuzione

Non pertinente poiché mometasone è scarsamente assorbito per via nasale.

### Biotrasformazione

La piccola quantità che può essere ingerita e assorbita subisce un ampio metabolismo epatico di primo passaggio.

### Eliminazione

Il mometasone furoato assorbito è ampiamente metabolizzato ed i metaboliti sono escreti nelle urine e nella bile.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stato dimostrato alcun effetto tossicologico legato unicamente all'esposizione a mometasone furoato. Tutti gli effetti osservati sono tipici di questa classe di composti e sono correlati ad effetti farmacologici esagerati dei glucocorticoidi.

Studi preclinici dimostrano che il mometasone furoato è privo di attività androgena, antiandrogena, estrogenica o antiestrogenica ma, come altri glucocorticoidi, mostra una certa attività antiuterotrofica e ritarda la dilatazione vaginale in modelli animali ad elevati dosaggi per via orale di 56 mg/kg/die e 280 mg/kg/die.

Come altri glucocorticoidi, il mometasone furoato *in vitro* ha mostrato un potenziale clastogenico a concentrazioni elevate. Tuttavia, non ci si può aspettare alcun effetto mutageno ad appropriate dosi terapeutiche.

Negli studi sulla funzione riproduttiva, il mometasone furoato somministrato sottocute, alla dose di 15 microgrammi/kg ha prolungato la gestazione e ha causato un travaglio prolungato e difficoltoso con una riduzione della sopravvivenza della prole, del peso corporeo o di un suo incremento. Non c'è stato alcun effetto sulla fertilità.

Come altri glucocorticoidi, il mometasone furoato è teratogeno in roditori e conigli. Gli effetti osservati sono stati ernia ombelicale nei ratti, palatoschisi nel topo e agenesia della colecisti, ernia ombelicale e zampe anteriori curve nei conigli. Inoltre, si sono verificati riduzione nell'incremento del peso della madre, effetti sulla crescita fetale (peso corporeo fetale più basso e/o ossificazione ritardata) in ratti, conigli e topi e ridotta sopravvivenza della prole nel topo.

La carcinogenicità potenziale del mometasone furoato per via inalatoria (aerosol con propellente tipo cloro-fluoro-carburo e surfattante) a concentrazioni da 0,25 a 2,0 microgrammi/l è stata valutata in studi della durata di 24 mesi nei topi e nei ratti. Sono stati osservati i tipici effetti correlati ai glucocorticoidi, incluse numerose lesioni non-neoplastiche. Non è stata rilevata alcuna relazione dose-risposta statisticamente significativa per nessuno dei tipi di tumore.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)  
Carmellosa sodica (E468)  
Glicerolo (E442)  
Acido citrico monoidrato (E330)  
Sodio citrato diidrato (E331)  
Polisorbato 80 (E433)  
Benzalconio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni  
Dopo prima apertura del flacone:  
2 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in plastica bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) munito di pompa per spray nasale in PE/PP.

### Dimensione delle confezioni:

1 flacone contenente 10 g di spray nasale in sospensione, corrispondenti a 60 erogazioni.  
1 flacone contenente 17 g di spray nasale in sospensione, corrispondenti a 120 erogazioni.  
1 flacone contenente 18 g di spray nasale in sospensione, corrispondenti a 140 erogazioni.  
3 flaconi contenenti ciascuno 18 g di spray nasale in sospensione, corrispondenti a 140 erogazioni.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 040144014 "50 microgrammi/erogazione, spray nasale, sospensione" 1 flacone 17 gr 120 erogazioni  
AIC n. 040144026 "50 microgrammi/erogazione, spray nasale, sospensione" 1 flacone 18 gr 140 erogazioni  
AIC n° 040144038 "50 microgrammi/erogazione, spray nasale, sospensione" 1 flacone 10 gr 60 erogazioni  
AIC n. 040144040 "50 microgrammi/erogazione, spray nasale, sospensione" 3 Flaconi da 18 gr 140 erogazioni ciascuno

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

14/02/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco