

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ziprasidone Sandoz 20 mg capsule rigide

Ziprasidone Sandoz 40 mg capsule rigide

Ziprasidone Sandoz 60 mg capsule rigide

Ziprasidone Sandoz 80 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di ziprasidone (come ziprasidone cloridrato monoidrato)

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di ziprasidone (come ziprasidone cloridrato monoidrato)

Ogni capsula rigida contiene 60 mg di ziprasidone (come ziprasidone cloridrato monoidrato)

Ogni capsula rigida contiene 80 mg di ziprasidone (come ziprasidone cloridrato monoidrato)

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni capsula rigida da 20 mg contiene 50,81 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni capsula rigida da 40 mg contiene 101,61 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni capsula rigida da 60 mg contiene 152,42 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni capsula rigida da 80 mg contiene 203,22 mg di lattosio (come monoidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule rigide da 20 mg, dimensione 4 (lunghezza: circa 14,3 mm): capsule con la testa blu opaco/ corpo azzurro opaco.

Capsule rigide da 40 mg, dimensione 3 (lunghezza: circa 15,7 mm): capsule con la testa blu opaco/ corpo blu opaco.

Capsule rigide da 60 mg, dimensione 2 (lunghezza: circa 17,6 mm): capsule con la testa bianco opaco/ corpo bianco opaco.

Capsule rigide da 80 mg, dimensione 1 (lunghezza circa 19,4 mm): capsule con la testa blu opaco/ corpo azzurro opaco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ziprasidone è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti.

Ziprasidone è indicato per il trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni (l'efficacia nella prevenzione di episodi di disturbo bipolare non è stata stabilita – vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

La dose raccomandata nel trattamento acuto della schizofrenia e della mania bipolare è di 40 mg due volte al giorno da assumere con il cibo. La dose giornaliera potrà essere successivamente modificata in base alle condizioni cliniche del paziente, fino ad un massimo di 80 mg due volte al giorno. Se indicato, la dose

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

massima raccomandata potrà essere raggiunta già al 3° giorno di trattamento.

È particolarmente importante non superare la dose massima in quanto il profilo di sicurezza con dosi superiori a 160 mg/die non è stato confermato e ziprasidone è associato a un prolungamento dell'intervallo QT correlato alla dose (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Nella terapia di mantenimento della schizofrenia, i pazienti devono essere trattati con la dose minima efficace di ziprasidone; in molti casi, può essere sufficiente una dose da 20 mg due volte al giorno.

#### Anziani

Una dose iniziale più bassa non è di solito indicata, ma deve essere considerata per quei pazienti di età pari o superiore a 65 anni quando necessario in base ai dati clinici.

#### Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica devono essere prese in considerazione dosi più basse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Popolazione pediatrica

##### *Mania Bipolare:*

La dose raccomandata nel trattamento degli episodi acuti della mania bipolare in pazienti pediatrici (età 10-17 anni) è una singola dose da 20 mg il 1° giorno di trattamento, da assumere ai pasti. Ziprasidone deve essere successivamente somministrato ai pasti in due dosi giornaliere separate e la dose deve essere titolata nell'arco di 1-2 settimane ad un regime posologico target di 120-160 mg/die nei pazienti con peso corporeo  $\geq 45$  kg oppure ad un regime posologico target di 60-80 mg/die per i pazienti con peso corporeo  $< 45$  kg. Le dosi successive devono essere aggiustate in base alle condizioni cliniche del singolo paziente nell'ambito di un regime posologico di 80-160 mg/die per i pazienti con peso corporeo  $\geq 45$  kg, o di un regime posologico di 40-80 mg/die per i pazienti di peso  $< 45$  kg. Nell'ambito degli studi clinici è stato consentito l'impiego di dosi asimmetriche, con dosi al mattino inferiori di 20 mg o 40 mg rispetto alle dosi serali (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

È di estrema importanza non superare la massima dose calcolata sulla base del peso corporeo perché il profilo di sicurezza con dosi superiori alla massima dose raccomandata (160 mg/die per i bambini con peso corporeo  $\geq 45$  kg e 80 mg/die per i bambini di peso  $< 45$  kg) non è stato confermato e ziprasidone è associato ad un prolungamento dell'intervallo QT correlato alla dose (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### *Schizofrenia:*

La sicurezza e l'efficacia di ziprasidone in pazienti pediatrici affetti da schizofrenia non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere prese una sola volta al giorno per il primo giorno nel caso di trattamento della mania bipolare acuta solo in pazienti pediatrici e due volte al giorno in tutti gli altri casi. Le capsule devono essere degluite intere, con dell'acqua durante o subito dopo aver mangiato, senza essere masticate in quanto ciò può influenzare la misura in cui ziprasidone viene assorbito dall'intestino.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Prolungamento accertato dell'intervallo QT.
- Sindrome congenita del QT lungo.
- Recente infarto acuto del miocardio.
- Scompenso cardiaco.
- Aritmie trattate con medicinali antiaritmici di classe IA e III.
- Trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo QT, come antiaritmici di Classe

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

IA e III, arsenico triossido, alofantrina, levomatidil acetato, mesoridazina, tioridazina, pimozide, sparfloracina, gatifloracina, moxifloracina, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride.

(Vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

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

Si deve effettuare l'anamnesi, inclusa la valutazione della storia familiare, ed un esame obiettivo al fine di identificare i pazienti per i quali il trattamento con ziprasidone non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

##### Intervallo QT

Ziprasidone causa un prolungamento lieve-moderato dell'intervallo QT correlato alla dose (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Ziprasidone non deve essere somministrato insieme ai medicinali che notoriamente causano un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Si consiglia cautela in pazienti con bradicardia significativa. Gli squilibri elettrolitici, come ipopotassiemia e ipomagnesiemia, aumentano il rischio di aritmie maligne e devono quindi essere corretti prima di avviare il trattamento con ziprasidone. Prima di iniziare il trattamento in pazienti con malattie cardiache stabili si raccomanda di effettuare un controllo ECG.

Se si verificano sintomi cardiaci come palpitazioni, vertigini, sincope o convulsioni, si deve prendere in considerazione la possibilità di un'aritmia cardiaca maligna e deve essere effettuata una valutazione cardiaca, incluso un ECG. Se l'intervallo QTc è > 500 msec, allora si raccomanda di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Nella fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati rari episodi di torsione di punta in pazienti con molteplici fattori di rischio confondenti che assumevano ziprasidone.

##### Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)

La SMN è una sindrome rara ma potenzialmente fatale che è stata segnalata in associazione ai medicinali antipsicotici, incluso ziprasidone. Il trattamento della SMN deve includere la sospensione immediata di tutti i medicinali antipsicotici.

##### Gravi reazioni avverse cutanee

Con l'esposizione a ziprasidone è stata riportata la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). La DRESS consiste nella combinazione di tre o più dei seguenti elementi: reazione cutanea (come rash o dermatite esfoliativa), eosinofilia, febbre, linfadenopatia e uno o più complicazioni sistemiche come epatite, nefrite, polmonite, miocardite e pericardite.

Altre reazioni avverse cutanee gravi, come la sindrome di Stevens-Johnson, sono state riportate con l'esposizione a ziprasidone.

Le reazioni avverse cutanee gravi sono a volte fatali. E' necessario interrompere ziprasidone qualora si manifestino gravi reazioni avverse cutanee.

##### Discinesia Tardiva

Esiste la possibilità che, dopo un trattamento a lungo termine con ziprasidone, si possano manifestare discinesia tardiva ed altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva. È noto che i pazienti con disturbo bipolare sono particolarmente vulnerabili a questa categoria di sintomi. Ciò si verifica più frequentemente quando la durata del trattamento e l'età aumentano. Se compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, si dovrà prendere in considerazione una riduzione della dose o la sospensione del trattamento con ziprasidone.

##### Cadute

Ziprasidone può causare sonnolenza, vertigini, ipotensione posturale, disturbi dell'andatura, che possono

In track changes le modifiche relative a R001

**Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017**

causare cadute. I pazienti a rischio più elevato (ad es. pazienti anziani o debilitati) devono essere trattati con cautela e deve essere considerata una dose iniziale più bassa (vedere paragrafo 4.2).

#### Convulsioni

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con anamnesi di convulsioni.

#### Compromissione della funzionalità epatica

L'esperienza sui pazienti con grave insufficienza epatica è limitata e pertanto ziprasidone deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari in pazienti affetti da demenza

Negli studi clinici randomizzati controllati verso placebo in pazienti affetti da demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. Il meccanismo di questo aumento di rischio non è noto. Un aumento di rischio non può essere escluso per altri farmaci antipsicotici o per altre popolazioni di pazienti. Ziprasidone deve essere usato con cautela in pazienti che presentano fattori di rischio per l'ictus.

#### Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da demenza

I dati ottenuti da due grandi studi osservazionali hanno evidenziato un piccolo aumento del rischio di decesso e/o potenzialmente, eventi avversi cerebrovascolari negli anziani affetti da demenza in trattamento con antipsicotici rispetto a pazienti non trattati.

Non vi sono dati sufficienti per dare una stima esatta della grandezza precisa di tale rischio e la causa dell'aumento del rischio non è nota.

Ziprasidone Sandoz non è autorizzato per il trattamento dei disturbi del comportamento correlati a demenza.

#### Tromboembolismo venoso

Con l'uso di farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV).

Prima e durante il trattamento con ziprasidone devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio di TEV e devono essere adottate misure di prevenzione poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso sviluppano fattori di rischio di tromboembolismo venoso.

#### Priapismo

Casi di priapismo sono stati riportati con l'uso di antipsicotici, incluso ziprasidone. Questa reazione avversa, come con altri medicinali psicotropi, non sembra essere dose-dipendente e non è correlata con la durata del trattamento.

#### Iperprolattinemia

Come con altri medicinali che antagonizzano i recettori D2 della dopamina, ziprasidone può aumentare i livelli di prolattina. Sono stati riportati disturbi quali galattorrea, amenorrea, ginecomastia e impotenza con i composti che aumentano la prolattina. L'iperprolattinemia di lunga data, quando associata a ipogonadismo può portare a una diminuzione della densità ossea.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ziprasidone nel trattamento della schizofrenia non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 5.1).

#### Ziprasidone Sandoz contiene lattosio e sodio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

*20 mg, 40 mg e 80 mg capsule rigide:*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) sodio per capsula rigida, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

Non sono stati condotti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra ziprasidone ed altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di ziprasidone e questi medicinali; pertanto, ziprasidone non deve essere somministrato in associazione ai medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di Classe IA e III, arsenico triossido, alofantrina, levacetilmetadolo, mesoridazina, tioridazina, pimozide, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati condotti studi di interazione di ziprasidone con altri medicinali nei bambini.

#### Medicinali che agiscono sul SNC/Alcol

A causa degli effetti primari di ziprasidone, si deve fare attenzione quando il farmaco viene assunto insieme ad altri medicinali ad azione centrale ed agli alcolici.

#### Effetti di ziprasidone su altri medicinali

Uno studio *in vivo* con destrometorfano non ha evidenziato una marcata inibizione del CYP2D6 in corrispondenza di concentrazioni plasmatiche inferiori del 50% a quelle ottenute con la somministrazione di ziprasidone 40 mg due volte al giorno. I dati *in vitro* indicano che ziprasidone può essere un moderato inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4. Tuttavia è improbabile che ziprasidone possa modificare in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica dei medicinali metabolizzati da queste isoforme del citocromo P450.

Contraccettivi orali:

La somministrazione di ziprasidone non ha comportato alterazioni significative della farmacocinetica dei componenti degli estrogeni (etinilestradiolo, un substrato del CYP3A4) o del progesterone.

Litio:

La somministrazione concomitante di ziprasidone non ha causato alterazioni della farmacocinetica del litio. Poiché lo ziprasidone ed il litio sono associati ad alterazioni della conduzione cardiaca, la combinazione dei due medicinali può costituire un rischio di interazioni farmacodinamiche, incluse le aritmie, tuttavia in studi clinici controllati, la combinazione di ziprasidone con litio non ha dimostrato un aumento del rischio clinico, rispetto al solo litio.

Carbamazepina e valproato:

Vi sono limitati dati sulla somministrazione concomitante con stabilizzanti dell'umore quali carbamazepina. L'interazione farmacocinetica tra ziprasidone e valproato è improbabile a causa della mancanza di vie metaboliche comuni per i due farmaci. In uno studio su pazienti, la somministrazione concomitante di ziprasidone e valproato ha mostrato che le concentrazioni medie di valproato erano entro il range terapeutico rispetto al valproato somministrato con placebo.

#### Effetti di altri medicinali su ziprasidone

Il ketoconazolo (400 mg/die), inibitore del CYP3A4, che inibisce anche la p-gp, ha aumentato le concentrazioni sieriche di ziprasidone in misura < 40%. Le concentrazioni sieriche di S-metil-diidroziprasidone e ziprasidone sulfossido, in corrispondenza del  $T_{max}$  previsto di ziprasidone, sono aumentate rispettivamente del 55% e del 8%. Non è stato osservato un ulteriore prolungamento dell'intervallo QTc. È improbabile che le alterazioni farmacocinetiche dovute alla somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 possano avere un'importanza clinica e pertanto non è necessario un aggiustamento della dose. I dati *in vitro* e su animali suggeriscono che ziprasidone potrebbe essere un substrato della glicoproteina P (P-gp). La rilevanza *in vivo* per gli esseri umani rimane non nota. Poiché ziprasidone è un substrato del CYP3A4 e l'induzione del CYP3A4 e P-gp è correlata, la somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4 e P-gp come carbamazepina, rifampicina e l'erba di San Giovanni (iperico), può causare una diminuzione delle concentrazioni di ziprasidone.

La terapia con carbamazepina 200 mg b.i.d. per 21 giorni ha causato una riduzione di circa il 35% nell'esposizione a ziprasidone.

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

**Antiacidi:**

La somministrazione di dosi multiple di antiacidi contenenti alluminio e magnesio o di cimetidina non ha alterato in maniera clinicamente significativa la farmacocinetica di ziprasidone a stomaco pieno.

**Medicinali serotoninergici**

In casi isolati sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica associati dal punto di vista temporale all'uso terapeutico di ziprasidone in combinazione con altri medicinali serotoninergici come gli SSRI (vedere paragrafo 4.8). La sindrome serotoninergica può essere caratterizzata da: confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iperreflessia, miocloni e diarrea.

**Legame proteico**

Ziprasidone si lega ampiamente alle proteine plasmatiche. Il legame di ziprasidone alle proteine plasmatiche *in vitro* non è risultato alterato da warfarin o propranololo, due farmaci altamente legati alle proteine, né ziprasidone ha alterato il legame di questi farmaci nel plasma umano. Pertanto, la potenziale interazione di spiazzamento tra farmaci con ziprasidone è improbabile.

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

Gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno evidenziato effetti avversi a carico del processo riproduttivo ai dosaggi associati a tossicità materna e/o sedazione. Non sono stati riscontrati segni di teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

**Gravidanza**

Non sono stati effettuati studi sulle donne in gravidanza. Poiché l'esperienza clinica è limitata, si raccomanda di non somministrare ziprasidone durante la gravidanza a meno che i benefici previsti per la madre giustifichino i potenziali rischi per il feto.

**Classe degli antipsicotici**

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso ziprasidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati. Ziprasidone non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Se è necessaria l'interruzione durante la gravidanza, non deve essere improvvisa.

**Allattamento**

Non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne che allattano. Un singolo caso clinico ha segnalato che ziprasidone era rilevabile nel latte materno. Le pazienti che stanno assumendo ziprasidone devono essere avvisate di non allattare al seno. Se il trattamento è necessario, l'allattamento deve essere sospeso.

**Fertilità**

Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne e uomini esposti a ziprasidone.

Contracezione - Le donne in età fertile che assumono ziprasidone devono essere informate di utilizzare un metodo contraccettivo adeguato.

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

Ziprasidone può causare sonnolenza e può influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che abitualmente guidano veicoli o utilizzano macchinari devono essere adeguatamente informati.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Lo ziprasidone orale è stato somministrato negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1) a circa 6.500 soggetti adulti. Le reazioni avverse al farmaco più comuni negli studi clinici sulla schizofrenia sono state insonnia,

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

sonnolenza, cefalea e agitazione. Negli studi clinici sulla mania bipolare le reazioni avverse al farmaco più comuni sono state sedazione, cefalea e sonnolenza.

Nella tabella sottostante sono riportati le reazioni avverse da farmaco in base a studi clinici controllati sulla schizofrenia e sulla mania bipolare .

Tutte le reazioni avverse al farmaco sono elencate per classe e frequenza:

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 ( $< 1/10.000$ )

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni avverse elencate di seguito possono anche essere associate alla malattia di base e/o all'impiego di farmaci concomitanti.

<b><u>Classificazioni e per sistemi e organi</u></b>	<b><u>Molto comune <math>\geq 1/10</math></u></b>	<b><u>Comune <math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math></u></b>	<b><u>Non comune <math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math></u></b>	<b><u>Raro <math>\geq 1/10.000, &lt; 1/1.000</math></u></b>	<b><u>Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</u></b>
<u>Infezioni e infestazioni</u>		<u>Rinite</u>			
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			<u>Ipersensibilità</u>	<u>Reazione anafilattica</u>	
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>				<u>Linfopenia, aumento del numero degli eosinofili</u>	
<u>Patologie endocrine</u>			<u>Iperprolattinemia</u>		
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>			<u>Aumento dell'appetito</u>	<u>Ipocalcemia</u>	
<u>Disturbi psichiatrici</u>	<u>Insonnia</u>	<u>Mania, agitazione, ansia, irrequietezza</u>	<u>Attacchi di panico, incubi, nervosismo, sintomi depressivi, diminuzione della libido</u>	<u>Ipomania, bradifrenia, anorgasmia, appiattimento dell'affettività</u>	
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	<u>Sonnolenza, cefalea</u>	<u>Distonia, disturbi extrapiramidali, parkinsonismo, discinesia tardiva, discinesia, ipertonia,</u>	<u>Sincope, convulsioni da grande male, atassia, acinesia, sindrome delle gambe senza riposo, alterazione dell'andatura, scialorrea,</u>	<u>Sindrome maligna da neurolettici, sindrome serotoninergica, flaccidità del volto, paresi</u>	

		<u>acatisia,</u> <u>tremori,</u> <u>capogiri,</u> <u>sedazione</u>	<u>parestesia,</u> <u>ipoestesia,</u> <u>disartria,</u> <u>alterazione</u> <u>dell'attenzione,</u> <u>ipersomnia, letargia</u>		
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, compromissione visiva	Crisi oculogira, fotofobia, occhio secco	Ambliopia, prurito oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			<u>Vertigini, tinnitus,</u> <u>otalgia</u>		
Patologie cardiache		<u>Tachicardia</u>	<u>Palpitazioni</u>	<u>Torsione di punta</u>	
Patologie vascolari		<u>Ipertensione</u>	<u>Crisi ipertensive,</u> <u>ipotensione</u> <u>ortostatica,</u> <u>ipotensione</u>	<u>Ipertensione</u> <u>sistolica,</u> <u>ipertensione</u> <u>diastolica,</u> <u>pressione</u> <u>arteriosa</u> <u>instabile</u>	<u>Embolia</u> <u>venosa</u>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			<u>Costrizione della</u> <u>gola, dispnea,</u> <u>dolore orofaringeo</u>	<u>Laringospasmo,</u> <u>singhiozzo</u>	
Patologie gastrointestinali		<u>Vomito,</u> <u>diarrea,</u> <u>nausea,</u> <u>costipazione,</u> <u>ipersecrezione</u> <u>salivare, bocca</u> <u>secca,</u> <u>dispepsia</u>	Disfagia, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, fastidio addominale, disturbi alla lingua, flatulenza	Feci molli	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		<u>Eruzione cutanea</u>	<u>Orticaria, eruzione</u> <u>maculo-papulosa,</u> <u>acne, alopecia</u>	<u>Reazione da</u> <u>farmaco con</u> <u>eosinofilia e</u> <u>sintomi</u> <u>sistemici</u> <u>(DRESS),</u> <u>psoriasi,</u> <u>angioedema,</u> <u>dermatite</u> <u>allergica,</u> <u>tumefazione</u> <u>del viso,</u> <u>eritema,</u> <u>eruzione</u> <u>papulare,</u> <u>irritazione della</u> <u>cute</u>	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del		<u>Rigidità</u> <u>muscolare</u>	<u>Torcicollo, spasmi</u> <u>muscolari, dolore</u> <u>agli arti, fastidio</u> <u>muscoloscheletrico,</u>	<u>Trisma</u>	



In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

<u>tessuto connettivo</u>			<u>rigidità articolare</u>		
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria, disuria	Ritenzione urinaria enuresi	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				Sindrome da astinenza da farmaco neonatale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione sessuale maschile	Galattorrea, ginecomastia, amenorrea	Priapismo, aumento dell'erezione, disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, dolore, astenia, affaticamento	Fastidio al torace, sete	Sensazione di caldo	
Esami diagnostici		Diminuzione del peso, aumento del peso	Prolungamento dell'intervallo QT rilevato dell'elettrocardiogramma, test di funzionalità epatica anormali	Latticodeidrogenasi ematica aumentata	

Negli studi clinici a breve termine e a lungo termine con ziprasidone sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza dei casi di convulsioni tonico-cloniche e di ipotensione è stata non comune, e questi eventi si sono verificati in meno del 1% dei pazienti trattati con ziprasidone.

Ziprasidone causa un prolungamento da lieve a moderato e dose-correlato dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici sulla schizofrenia è stato osservato un incremento di 30-60 msec nel 12,3% (976/7941) dei tracciati ECG dei pazienti trattati con ziprasidone e nel 7,5% (73/975) dei tracciati ECG dei pazienti in trattamento con placebo. Un prolungamento >60 msec è stato osservato nell'1,6% (128/7941) e nell'1,2% (12/975) dei tracciati dei pazienti trattati rispettivamente con ziprasidone e placebo. L'incidenza del prolungamento dell'intervallo QTc al di sopra di 500 msec è stato rilevato in 3 pazienti su un totale di 3266 pazienti (0,1%) trattati con ziprasidone ed in 1 paziente su un totale di 538 pazienti (0,2%) in trattamento con placebo. Dati sovrapponibili sono stati osservati negli studi clinici sulla mania bipolare.

Nel corso degli studi clinici sulla schizofrenia sulla terapia di mantenimento a lungo termine, i livelli di prolattina nei pazienti in trattamento con ziprasidone sono talvolta aumentati, ma nella maggior parte dei casi si sono normalizzati senza interrompere il trattamento. Inoltre, le possibili manifestazioni cliniche (per es. ginecomastia e ingrossamento del seno) si sono verificate solo raramente.

#### Popolazione pediatrica e adolescenziale affetta da mania bipolare e adolescenti con schizofrenia

In uno studio sul disturbo bipolare controllato con placebo (età 10-17 anni), le reazioni avverse più frequenti (segnalate con una frequenza > 10%) sono state sedazione, sonnolenza, mal di testa, stanchezza, nausea e vertigini. In uno studio sulla schizofrenia controllato con placebo (età 13-17 anni), le reazioni avverse più frequenti (segnalate con una frequenza > 10%) sono state sonnolenza e disturbi extrapiramidali. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse in questi soggetti erano generalmente simili a quelli negli adulti con disturbo bipolare o schizofrenia che erano stati trattati con ziprasidone.

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

Negli studi clinici sul disturbo bipolare e schizofrenia condotti in pazienti pediatriche, ziprasidone è stato associato ad un prolungamento dell'intervallo QT da lieve a moderato, correlato alla dose, simile a quello osservato nella popolazione adulta. Convulsioni tonico-cloniche e ipotensione non sono state riportate negli studi clinici sui pazienti pediatriche con disturbo bipolare trattati con 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza con casi di sovradosaggio di ziprasidone è limitata. L'assunzione della massima dose singola accertata di ziprasidone orale è pari a 12.800 mg. In questo caso, sono stati segnalati sintomi extrapiramidali ed un intervallo QTc di 446 msec (senza conseguenze a livello cardiaco). In generale, i sintomi segnalati con maggiore frequenza a seguito di sovradosaggio sono sintomi extrapiramidali, sonnolenza, tremore ed ansia.

La possibilità di ottundimento, convulsioni o reazione distonica del capo e del collo in seguito a sovradosaggio può comportare un rischio di aspirazione con l'emesi indotta. Il monitoraggio cardiovascolare deve iniziare immediatamente ed includere il monitoraggio elettrocardiografico continuo per poter rilevare le eventuali aritmie. Non è disponibile un antidoto specifico per ziprasidone.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico, derivati dell'indolo  
Codice ATC N05AE04.

Ziprasidone possiede un'elevata affinità per i recettori dopaminergici di tipo 2 ( $D_2$ ) ed un'affinità notevolmente maggiore per i recettori serotoninergici di tipo  $2_A$  ( $5HT_{2A}$ ). Con la tomografia ad emissione di positroni (PET), 12 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 40 mg, è stato rilevato un blocco dei recettori maggiore dell'80% per i recettori serotoninergici di tipo  $2_A$  e superiore al 50% per i recettori dopaminergici di tipo  $D_2$ . Ziprasidone interagisce anche con i recettori serotoninergici  $5HT_{2C}$ ,  $5HT_{1D}$  e  $5HT_{1A}$  e la sua affinità per questi siti è uguale o maggiore a quella per i recettori  $D_2$ . Ziprasidone possiede un'affinità moderata per i trasportatori neuronali di serotonina e noradrenalina e per i recettori istaminici  $H_1$  ed i recettori  $\alpha_1$ . Ziprasidone presenta un'affinità trascurabile per i recettori muscarinici  $M_1$ .

È stato dimostrato che ziprasidone è un antagonista dei recettori serotoninergici di tipo  $2_A$  ( $5HT_{2A}$ ) e di quelli dopaminergici di tipo 2 ( $D_2$ ). Si pensa che l'attività terapeutica sia in parte mediata da questa combinazione di attività antagoniste. Ziprasidone possiede anche una forte attività antagonista nei confronti dei recettori  $5HT_{2C}$  e  $5HT_{1D}$ , una forte attività agonista per il recettore  $5HT_{1A}$  ed inibisce il reuptake neuronale di noradrenalina e serotonina.

### Ulteriori informazioni sugli studi clinici

#### *Schizofrenia*

In uno studio della durata di 52 settimane, ziprasidone si è dimostrato efficace nel mantenimento del miglioramento clinico nel corso del proseguimento della terapia in pazienti che hanno evidenziato una risposta iniziale al trattamento: non è stata rilevata una chiara evidenza di una correlazione dose-risposta tra i gruppi in trattamento con ziprasidone. In questo studio, che ha incluso pazienti con sintomi positivi e negativi, l'efficacia di ziprasidone è stata dimostrata sia sui sintomi positivi sia su quelli negativi.

L'incidenza dell'aumento di peso corporeo, riportato come effetto avverso negli studi a breve termine (4-6

settimane) sulla schizofrenia, è stata bassa ed è stata identica nei pazienti trattati con ziprasidone ed in quelli trattati con placebo (in entrambi i casi 0,4%). Nel corso di uno studio controllato verso placebo della durata di 1 anno, è stata osservata una perdita di peso media pari a 1-3 kg nei pazienti trattati con ziprasidone rispetto ad una perdita di peso media di 3 kg nei pazienti in trattamento con placebo.

In uno studio di confronto in doppio cieco sulla schizofrenia, sono stati valutati i parametri metabolici, tra cui il peso ed i livelli di insulina a digiuno, il colesterolo totale ed i trigliceridi e l'indice di resistenza all'insulina (IR). Nei pazienti in trattamento con ziprasidone non sono state osservate variazioni significative rispetto al basale per nessuno di questi parametri metabolici.

#### *Risultati di uno studio di sicurezza post-marketing*

Per determinare se l'effetto di ziprasidone sull'intervallo QTc sia associato ad un aumento del rischio di mortalità non correlata al suicidio è stato condotto uno studio randomizzato post-registrativo su 18.239 pazienti affetti da schizofrenia con un follow-up osservazionale di 1 anno. In questo studio, condotto in condizioni di normale pratica clinica, non sono state rilevate differenze nel tasso di mortalità complessiva non correlata al suicidio tra i pazienti in trattamento con ziprasidone e quelli trattati con olanzapina (end-point primario). Inoltre, lo studio non ha evidenziato differenze negli end-point secondari rappresentati dalla mortalità per tutte le cause, mortalità correlata al suicidio e mortalità dovuta a morte improvvisa; tuttavia nel gruppo in trattamento con ziprasidone è stata riscontrata un'incidenza di mortalità cardiovascolare non statisticamente superiore. Nel gruppo in trattamento con ziprasidone è stata osservata anche un'incidenza superiore statisticamente significativa delle ospedalizzazioni per tutte le cause, principalmente correlata alla differenza nel numero di ricoveri psichiatrici.

#### *Mania bipolare*

L'efficacia dello ziprasidone nel trattamento della mania negli adulti è stata stabilita in due studi in doppio cieco controllati verso placebo della durata di 3 settimane che hanno confrontato ziprasidone con placebo ed in uno studio in doppio cieco della durata di 12 settimane che ha confrontato ziprasidone con aloperidolo e placebo. Questi studi hanno incluso circa 850 pazienti che hanno risposto ai criteri del DSM-IV per il disturbo bipolare di tipo I con un episodio acuto maniacale o misto, in presenza e in assenza di manifestazioni psicotiche. La presenza al basale di tratti psicotici nell'ambito degli studi era di 49,7%, 34,7% o 34,9%. L'efficacia è stata valutata utilizzando la Mania Rating Scale (MRS). La scala per la Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) è stata in questi studi una variabile di efficacia co-primaria oppure una variabile di efficacia chiave secondaria. Il trattamento con ziprasidone (40-80 mg BID, dose media giornaliera 120 mg) ha causato un miglioramento statisticamente significativo di entrambe le scale MRS e CGI-S all'ultima visita (3 settimane) rispetto al placebo. Nello studio a 12 settimane, il trattamento con aloperidolo (dose media giornaliera 16 mg) ha determinato riduzioni significativamente superiori dei punteggi alla scala MRS rispetto a ziprasidone (dose media giornaliera 121 mg). Ziprasidone ha dimostrato un'efficacia paragonabile a quella di aloperidolo in termini di proporzione di pazienti che hanno mantenuto una risposta al trattamento dalla 3<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana.

L'efficacia di ziprasidone nel trattamento del Disturbo Bipolare di tipo I in pazienti pediatriche (età 10-17 anni) è stata valutata in uno studio controllato verso placebo della durata di 4 settimane (n=237) condotto su pazienti ospedalizzati o ambulatoriali che rientravano nei criteri del DSM IV per episodi del disturbo bipolare di tipo I maniacale o misto, con o senza componenti psicotiche, e con un punteggio alla scala Y-MRS  $\geq 17$  al basale. Questo studio in doppio cieco, controllato verso placebo ha messo a confronto lo ziprasidone orale somministrato a dosi flessibili (80-160 mg/die (40-80 mg BID) in due dosi separate nei pazienti con peso corporeo  $\geq 45$  kg; 40-80 mg/die (20-40 mg BID) nei pazienti di peso corporeo  $< 45$  Kg) con il placebo. Lo ziprasidone è stato somministrato in singola dose da 20 mg il primo giorno, seguito da una titolazione nell'arco di 1-2 settimane, con la somministrazione di due dosi giornaliere, ad un target posologico di 120-160 mg/die per i pazienti di peso corporeo  $\geq 45$  kg, oppure 60-80 mg/die per i pazienti con peso corporeo  $< 45$  kg. È stato consentito l'impiego di una posologia asimmetrica, con dosi al mattino inferiori di 20 mg o 40 mg rispetto alle dosi serali. Ziprasidone si è dimostrato superiore al placebo nella variazione del punteggio totale alla scala Y-MRS dal basale alla 4<sup>a</sup> settimana di trattamento. In questo studio clinico, le dosi medie giornaliere sono state di 119 mg e 69 mg nei pazienti rispettivamente di peso corporeo  $\geq 45$  kg e  $< 45$  kg.

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

### Studi pediatrici

#### *Mania bipolare*

La sicurezza di ziprasidone è stata valutata in 237 pazienti pediatrici (età 10-17 anni) arruolati in studi clinici con dosi multiple sulla mania bipolare; un totale di 31 pazienti pediatrici con Disturbo Bipolare di tipo I sono stati trattati con ziprasidone orale per almeno 180 giorni.

Nell'ambito di uno studio di 4 settimane su pazienti pediatrici (10-17 anni) affetti da mania bipolare, non sono state osservate differenze tra i pazienti trattati con ziprasidone e quelli del gruppo placebo, nella variazione media rispetto al basale dei seguenti parametri: peso corporeo, livelli di glucosio a digiuno, colesterolo totale, colesterolo LDL o trigliceridi.

Non sono stati condotti studi clinici a lungo termine in doppio cieco per valutare l'efficacia e la tollerabilità di ziprasidone nei bambini e negli adolescenti.

Non sono stati condotti studi clinici a lungo termine per valutare l'efficacia di ziprasidone nella prevenzione delle ricadute di sintomi maniaco-depressivi.

#### *Schizofrenia:*

Il programma pediatrico di schizofrenia è stato uno studio a breve termine, della durata di 6 settimane, controllato con placebo (A1281134), seguito da uno studio di estensione aperto di 26 settimane (A1281135) progettato per fornire informazioni sull'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di ziprasidone orale (40-80 mg BID ai pasti) durante la sua somministrazione a lungo termine in adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni (incluso) con schizofrenia. Lo studio pediatrico con ziprasidone nella schizofrenia è stato interrotto a causa della mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi multiple di ziprasidone assunto con il cibo, le concentrazioni di picco sieriche si raggiungono generalmente entro 6-8 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta di una dose da 20 mg somministrata con il cibo è pari al 60%. Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che la biodisponibilità di ziprasidone aumenta fino al 100% in presenza di cibo. Pertanto, si raccomanda che ziprasidone venga assunto con il cibo.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 1,1 l/kg. Ziprasidone si lega alle proteine plasmatiche sieriche per oltre il 99%.

### Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media terminale di ziprasidone dopo somministrazione orale è pari a 6,6 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 1-3 giorni. La clearance media di ziprasidone somministrato per via endovenosa è di 5 ml/min/kg. Circa il 20% della dose viene escreta nelle urine e circa il 66% viene eliminato nelle feci.

Ziprasidone presenta una cinetica lineare in rapporto all'intervallo posologico terapeutico di 40-80 mg somministrati due volte al giorno con il cibo.

Ziprasidone è ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale e, solo una piccola percentuale, viene escreta nelle urine (<1%) o nelle feci (<4%) sotto forma di ziprasidone immodificato. Ziprasidone viene eliminato principalmente attraverso tre ipotizzate vie metaboliche che portano alla formazione di quattro principali metaboliti in circolo: benzosotiazol-piperazina (BITP) sulfossido, BITP sulfone, ziprasidone sulfossido e S-metil-diidroziprasidone. Ziprasidone immodificato rappresenta circa il 44% della concentrazione sierica totale correlata al farmaco.

Ziprasidone è metabolizzato principalmente da due vie: la riduzione e metilazione che generano S-methylidihydroziprasidone che rappresenta circa due terzi del metabolismo, e il metabolismo ossidativo per l'altro terzo. Studi *in vitro* con frazioni subcellulari di fegato umano indicano che S-

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

methyldihydroziprasidone viene generato in due fasi. Questi studi indicano che la prima tappa è mediata principalmente dalla riduzione chimica dal glutatione nonché per riduzione enzimatica dall'aldeide ossidasi. La seconda tappa è la metilazione mediata dalla metiltransferasi tiolo. Studi *in vitro* indicano che il CYP3A4 è il principale citocromo P450 che catalizza il metabolismo ossidativo di ziprasidone, con un potenziale minore contributo del CYP1A2.

Quando testati *in vitro*, ziprasidone e i metaboliti S-metil-diidroziprasidone e ziprasidone sulfossido presentano alcune proprietà comuni che possono portare ad ipotizzare un prolungamento dell'intervallo QTc. Il metabolita S-metil-diidroziprasidone viene eliminato principalmente nelle feci attraverso l'escrezione biliare, con un contributo minimo del metabolismo catalizzato dal CYP3A4. Lo ziprasidone sulfossido viene eliminato attraverso l'escrezione renale e mediante il metabolismo secondario catalizzato dal CYP3A4.

#### Popolazioni particolari di pazienti

Lo screening farmacocinetico dei pazienti non ha rilevato alcuna differenza farmacocinetica significativa tra fumatori e non fumatori.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di ziprasidone tra soggetti di diversa età o sesso. La farmacocinetica di ziprasidone nei pazienti pediatrici di età 10-17 anni è stata simile a quella rilevata nei pazienti adulti dopo correzione delle differenze del peso corporeo.

In accordo al fatto che la clearance renale contribuisce in maniera esigua alla clearance totale, non è stato osservato un aumento dell'esposizione a ziprasidone quando somministrato in soggetti con diversi gradi di funzionalità renale. L'esposizione in soggetti con compromissione lieve (clearance della creatinina 30-60 ml/min), moderata (clearance della creatinina 10-29 ml/min) e grave (tale da richiedere l'emodialisi) è stata pari al 146 %, 87 % e 75 % di quella rilevata in soggetti sani (clearance della creatinina > 70 ml/min) a seguito di somministrazione orale di 20 mg BID per sette giorni. Non è noto se le concentrazioni sieriche dei metaboliti aumentino in questi pazienti.

Nei pazienti con compromissione epatica lieve-moderata (Child-Pugh A o B) causata da cirrosi, è stato riscontrato un incremento del 30% delle concentrazioni sieriche dopo somministrazione orale ed un prolungamento di circa 2 ore dell'emivita terminale rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani. Non si conosce l'effetto della malattia epatica sulle concentrazioni sieriche dei metaboliti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di sicurezza non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo come dimostrato dagli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogeno. Negli studi sulla riproduzione condotti in ratti e conigli, la somministrazione di ziprasidone non ha mostrato evidenze di teratogenicità. Gli eventi avversi a carico della fertilità e la riduzione del peso corporeo dei piccoli sono stati osservati con dosi che causano tossicità materna, come ad esempio una riduzione dell'aumento di peso. L'aumento della mortalità perinatale e la riduzione dello sviluppo funzionale della prole si sono verificati in corrispondenza di concentrazioni plasmatiche materne ritenute simili per estrapolazione alle massime concentrazioni raggiunte nell'uomo con l'impiego di dosi terapeutiche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Lattosio monoidrato

Amido pregelatinizzato

Magnesio stearato

#### Rivestimento della capsula

Capsule rigide da 20 mg

In track changes le modifiche relative a R001

Evidenziate in giallo le modifiche relative alla variazione 017

Indaco carminio (contiene sodio) (E132)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina  
Acqua

Capsule rigide da 40 mg  
Indaco carminio (contiene sodio) (E132)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina  
Acqua

Capsule rigide da 60 mg  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina  
Acqua

Capsule rigide da 80 mg  
Indaco carminio (contiene sodio) (E132)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina  
Acqua

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

## 6.3 Periodo di validità

Blister:

2 anni

Flacone:

2 anni

Dopo prima apertura: 6 mesi

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/alluminio

Flacone in HDPE con tappo in PP

Dimensione delle confezioni:

Blister: 10, 14, 20, 30, 50, 56, 60, 98, 100 capsule rigide

Flacone: 200 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e 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. 041339019 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339021 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339033 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339045 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339058 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339060 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339072 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339084 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 98 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339096 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339108 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 200 CAPSULE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 041339110 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339122 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339134 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339146 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339159 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339161 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339173 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339185 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 98 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339197 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339209 - "40 MG CAPSULE RIGIDE" 200 CAPSULE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 041339211 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339223 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339235 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339247 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339250 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339262 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339274 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339286 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 98 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339298 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339300 - "60 MG CAPSULE RIGIDE" 200 CAPSULE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 041339312 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339324 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339336 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339348 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339351 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339363 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339375 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339387 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 98 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339399 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 041339401 - "80 MG CAPSULE RIGIDE" 200 CAPSULE IN FLACONE HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 15/03/2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO