

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OCTAPLAS soluzione per infusione.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Proteine plasmatiche umane 45-70 mg/ml, specifiche per il gruppo sanguigno ABO
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le indicazioni di OCTAPLAS sono identiche a quelle del plasma fresco congelato (PFC):

- deficit combinati dei fattori della coagulazione come coagulopatia provocata da trasfusioni massive o dovuta ad insufficienza epatica grave;
- deficit isolati dei fattori della coagulazione quando non è disponibile il concentrato di uno specifico fattore della coagulazione;
- terapia sostitutiva per i deficit di fattori della coagulazione in situazioni di emergenza, quando una diagnosi specifica di laboratorio non è disponibile o quando non è disponibile il concentrato di uno specifico fattore della coagulazione come quello a base di fattore V o di fattore XI;
- inversione dell'attività fibrinolitica e inversione rapida degli effetti degli anticoagulanti orali (cumarina o agenti indanedionici), quando l'azione della vitamina K è insufficiente per funzionalità epatica ridotta o in situazioni di emergenza;
- Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT), solitamente in concomitanza con plasmaferesi;
- nelle procedure intensive di plasmaferesi, OCTAPLAS va usato solamente per correggere le anomalie della coagulazione durante emorragie gravi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Il dosaggio dipende dalla condizione clinica individuale e dalla patologia di base. Tuttavia, da 12 a 15 mL di OCTAPLAS/kg di peso corporeo (per aumentare le concentrazioni plasmatiche dei fattori della coagulazione del paziente di circa il 25%) è una dose iniziale generalmente accettata.

È importante monitorare la risposta, clinicamente e mediante la misurazione del tempo di protrombina (TP), del tempo di tromboplastina parziale (TPP) e/o il dosaggio di specifici fattori della coagulazione.

Dosaggio per deficit dei fattori della coagulazione:

Nei pazienti con deficit di fattori della coagulazione si raggiunge normalmente un adeguato effetto emostatico nelle emorragie minori e moderate o negli interventi chirurgici dopo l'infusione di 5-20 mL di OCTAPLAS/kg di peso corporeo. Ciò

dovrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche dei fattori della coagulazione carenti di circa il 10-33%.

In caso di emorragia grave o di intervento di chirurgia maggiore, è necessario consultare uno specialista ematologo.

Dosaggio per PTT ed emorragie nelle procedure intensive di plasmaferesi:

Nei pazienti affetti da PTT, l'intero volume plasmatico va sostituito con OCTAPLAS. In caso di emorragie gravi durante procedure intensive di plasmaferesi, è necessario consultare uno specialista ematologo.

Modo di somministrazione:

La somministrazione di OCTAPLAS deve basarsi sulla compatibilità di gruppo ABO. Nei casi di emergenza, OCTAPLAS gruppo AB può essere considerato plasma universale, poiché può essere somministrato a tutti i pazienti. OCTAPLAS deve essere somministrato mediante infusione endovenosa dopo essere stato scongelato, come descritto nel paragrafo 6.6, usando un set per infusione con filtro. È necessario operare in asepsi per tutta la durata dell'infusione. Una tossicità da citrato si può verificare con volumi di infusione superiori a 0,020-0,025 mmol di citrato per kg di peso corporeo/ minuto. Pertanto la velocità di infusione non deve superare 1 mL di OCTAPLAS per kg di peso corporeo/minuto. È possibile minimizzare gli effetti tossici del citrato somministrando calcio gluconato in un'altra vena.

Popolazione pediatrica

I dati relativi ai bambini e agli adolescenti (0-16 anni) sono limitati (vedere paragrafi [4.4](#), [4.8](#) e [5.1](#)).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai residui del processo di produzione, come indicato nel paragrafo [5.3](#).

Le controindicazioni di OCTAPLAS sono identiche a quelle del PFC.

- Deficit di IgA con presenza documentata di anticorpi anti-IgA.
- Deficit grave di proteina S.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

OCTAPLAS deve essere usato con cautela nelle seguenti condizioni:

- Deficit di IgA.
- Allergia alle proteine plasmatiche.
- Precedenti reazioni note a plasma fresco congelato (PFC) o OCTAPLAS.
- Scompenso cardiaco latente o manifesto.
- Edema polmonare.

OCTAPLAS deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di complicanze trombotiche a causa del possibile aumento del rischio di tromboembolia venosa derivante dalla riduzione dell'attività della proteina S di OCTAPLAS rispetto al plasma fresco congelato da donatore singolo.

OCTAPLAS non deve essere usato come plasma expander in pazienti senza deficit documentati dei fattori della coagulazione.

OCTAPLAS non deve essere usato in caso di emorragia causata da malattia di von Willebrand (vWD) o da altri deficit dei fattori della coagulazione quando sono disponibili i concentrati degli specifici fattori.

OCTAPLAS non deve essere usato per correggere l'iperfibrinolisi causata da un deficit dell'inibitore della plasmina, l'alfa2-antiplasmina, poiché la diluizione con plasma sottoposto a trattamento Solvente/Detergente (S/D trattato - che contiene concentrazioni esigue di alfa2-antiplasmina) potrebbe ridurre i livelli di alfa2-antiplasmina.

Nei pazienti che potrebbero necessitare di trasfusione massiva, come ad esempio quelli sottoposti a trapianto di fegato o in altre condizioni con disturbi complessi dell'emostasi si deve prestare particolare attenzione ai sintomi e segni di tendenza ad una emorragia eccessiva.

Nelle procedure intensive di plasmaferesi, OCTAPLAS va usato solamente per correggere i disturbi della coagulazione quando si manifesta un'emorragia anomala.

Sicurezza virale

Le misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di steps di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus e prioni. Nonostante ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per virus e altri agenti patogeni sconosciuti o emergenti.

Le misure di sicurezza prese (incluso il trattamento S/D) sono considerate efficaci per tutti i virus con involucro lipidico, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV).

Le misure intraprese possono avere un valore limitato contro i virus senza involucro lipidico come il virus dell'epatite A (HAV), il virus dell'epatite E (HEV) ed il Parvovirus B19.

L'infezione da Parvovirus B19 può essere seria per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per gli individui con immunodeficienza o aumento dell'eritropoiesi (ad es. anemia emolitica). Il virus HEV può anche avere effetti gravi sulle donne in gravidanza: quindi OCTAPLAS va somministrato a queste pazienti solo se effettivamente indicato.

E' fortemente consigliato che ogni volta che si somministra Octaplas ad un paziente, siano registrati sia il nome che il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto medicinale.

OCTAPLAS è prodotto da plasma contenente un livello minimo di anticorpi specifici neutralizzanti l'HAV.

Anche gli anticorpi anti-parvovirus B19 dovrebbero essere neutralizzanti, ma la possibilità di trasmissione non può essere totalmente esclusa.

Per quei pazienti che ricevono regolarmente medicinali derivati da sangue o plasma umano si dovrebbero prendere in considerazione appropriate vaccinazioni (ad esempio contro epatite A e B).

La somministrazione di OCTAPLAS deve basarsi sulla compatibilità di gruppo AB0. Nei casi di emergenza, OCTAPLAS gruppo AB può essere considerato plasma universale, poiché può essere somministrato a tutti i pazienti.

I pazienti devono essere tenuti in osservazione per almeno venti minuti dopo la somministrazione.

In caso di shock o di reazione anafilattica, l'infusione va interrotta immediatamente. Il paziente quindi deve essere trattato secondo le linee guida per la terapia dello shock (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

Durante la plasmateresi terapeutica nella popolazione pediatrica si sono osservati casi di ipocalcemia, probabilmente causati dal legame col citrato (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio del calcio ionizzato durante tale uso di OCTAPLAS.

Questo medicinale contiene fino a 920 mg di sodio per sacca equivalente al 46% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Durante gli studi clinici, OCTAPLAS è stato somministrato in associazione a diversi altri farmaci e non sono state individuate interazioni.

Le incompatibilità di OCTAPLAS sono identiche a quelle del PFC:

- OCTAPLAS non deve essere miscelato con altri farmaci per via della possibilità di inattivazione o precipitazione. Il prodotto può essere miscelato con eritrociti e piastrine;
- per evitare la formazione di coaguli, non si devono somministrare soluzioni contenenti calcio mediante la stessa linea endovenosa.
- Non sono note interazioni con altri farmaci.

Interferenze:

A causa della trasmissione passiva dell'ormone β -gonadotropina corionica umana (β -hCG), possono essere rilevati risultati falsi positivi del test sierico di gravidanza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La sicurezza dell'uso di OCTAPLAS durante la gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati. Questo prodotto va somministrato alle donne in gravidanza o in allattamento soltanto se le terapie alternative sono considerate non idonee.

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di OCTAPLAS sulla capacità riproduttiva.

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

Dopo l'infusione ambulatoriale di OCTAPLAS, il paziente deve restare a riposo per un'ora.

OCTAPLAS non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Raramente si possono osservare reazioni di ipersensibilità. Queste sono di norma reazioni di tipo allergico lievi quali orticaria localizzata o generalizzata, eritema, rossore al volto e prurito. Forme più gravi possono essere complicate da ipotensione o angioedema (del viso o della laringe). Se sono coinvolti altri apparati - cardiovascolare, respiratorio o gastrointestinale - la reazione potrebbe essere considerata anafilattica o anafilattoide. Le reazioni anafilattiche possono avere un'insorgenza rapida e possono essere gravi; il complesso dei sintomi può includere ipotensione, tachicardia, broncospasmo, respiro sibilante, tosse, dispnea, nausea, vomito, diarrea, dolore all'addome o alla schiena. Le reazioni di tipo grave possono dare luogo a shock, sincope, insufficienza respiratoria e assai raramente anche morte.
- I pazienti che ricevono il prodotto a velocità di infusione elevate, i pazienti con disturbi della funzionalità epatica o i pazienti sottoposti a procedure di scambio plasma possono presentare i sintomi della tossicità da citrato e relativa ipocalcemia, quali effetti cardiovascolari, stanchezza, ansia, formicolio circumorale, parestesia, nausea, vomito, crampi, spasmi, tremori, convulsioni, ipotensione, bradicardia, aritmia, prolungamento dell'intervallo QT (ECG) e / o altri scompensi elettrolitici (ad esempio alcalosi metabolica, ipomagnesemia, ipokaliemia).
- Per la sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo [4.4](#).

Elenco delle Reazioni Avverse

- La tabella seguente è stata stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) e livello termine preferito (PT) ed include gli effetti indesiderati verificatisi con Octaplas.
- Le frequenze sono state valutate sulla base dei seguenti criteri: 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 riportate sono state stimate sulla base dei risultati degli studi clinici con OCTAPLAS e sulla base del suo uso post-approvazione.

Tabella 1: Reazioni avverse identificate per OCTAPLAS

| Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC) | Reazioni avverse (Termine MedDRA preferito –PT) | Frequenza |
|---|---|------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | anaemia emolitica diatesi emorragica | Molto rara |
| Disturbi del sistema immunitario | reazione anafilattoide | Non comune |

| Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC) | Reazioni avverse (Termini MedDRA preferito –PT) | Frequenza |
|--|--|--------------------------|
| Disturbi psichiatrici | ipersensibilità | Rara |
| | shock anafilattico reazione anafilattica | Molto rara |
| | ansia agitazione irrequietezza | Molto rara < 1/10.000 |
| Patologie del sistema nervoso | ipoestesia | Non comune |
| Patologie cardiache | vertigini parestesia | Molto rara |
| | arresto cardiaco aritmia tachicardia | Molto rara |
| Patologie vascolari | tromboembolismo (LLT) ipotensione ipertensione collasso circolatorio rossore al volto | Molto rara |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | ipossia | Non comune |
| | Insufficienza respiratoria emorragia polmonare broncospasmo edema polmonare dipnea disturbi respiratori | Molto rara |
| Patologie gastrointestinali | vomito nausea | Non comune |
| | dolore addominale | Molto rara |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | orticaria prurito | Comune |
| | rash (eritematoso) iperidrosi | Molto rara |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | dolore lombare | Molto rara |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | piressia | Non comune |
| | dolore al torace fastidio al torace brividi edema locale malessere reazione alla sede di applicazione | Molto rara |
| Esami diagnostici | positività al test anticorpale saturazione dell'ossigeno | Molto rara |

| Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC) | Reazioni avverse (Termine MedDRA preferito –PT) | Frequenza |
|---|--|------------|
| | diminuita | |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | sovraccarico circolatorio da trasfusione tossicità da citrato reazione emolitica trasfusionale | Molto rara |

Popolazione pediatrica:

Nel corso di procedure di plasmaferesi si può osservare ipocalcemia nella popolazione pediatrica, specialmente in pazienti con disturbi della funzionalità epatica o in caso di velocità di infusione elevate. Si raccomanda il monitoraggio del calcio ionizzato (vedere paragrafo [4.4](#)) durante tale uso di OCTAPLAS (vedere paragrafo [4.2](#)).

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Misure di emergenza per le reazioni avverse

A seconda del tipo e della gravità delle reazioni avverse, l'infusione può essere interrotta, mentre si devono applicare misure appropriate di terapia intensiva, come definito dalle linee guida generali per la terapia dello shock.

| <u>Sintomi clinici</u> | <u>Misure di emergenza</u> |
|--|---|
| Sintomi soggettivi (nausea, ecc.) | Ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione fino al miglioramento |
| Sintomi cutanei (arrossamento, orticaria, ecc.) | Interrompere l'infusione, somministrare antistaminici |
| Tachicardia, moderata riduzione della pressione arteriosa (al sotto di 90 mmHg di pressione sistolica) | Interrompere l'infusione, somministrare glucocorticoidi e.v. |
| Dispnea, shock | Interrompere l'infusione, somministrare 0,1-0,5 mg di adrenalina s.c. o i.m., dosi elevate di glucocorticoidi e.v., ossigeno, espansori volemici; eventualmente aumentare la diuresi usando furosemide in caso di normovolemia. Controllare l'equilibrio acido-base ed elettrolitico e correggere se necessario |
| Shock normovolemico persistente | Somministrare dopamina fino a un massimo di 10 µg/kg/min, eventualmente in associazione a noradrenalina |
| Arresto cardiaco o respiratorio | Rianimazione |

Le linee guida qui di seguito riportate sono valide per reazioni avverse specifiche associate a OCTAPLAS

| <u>Sintomi clinici</u> | <u>Misure di emergenza</u> |
|--|--|
| Tossicità da citrato (calo delle concentrazioni plasmatiche di calcio ionizzato) | Ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione fino al miglioramento. Somministrare calcio gluconato al 10% e.v. al dosaggio di 10 mL/L di OCTAPLAS infuso |
| Reazioni emolitiche da trasfusione | Interrompere l'infusione. Aumentare la diuresi (mantenere il flusso urinario sopra i 100 mL/h negli adulti per almeno 18-24 ore) somministrando elettroliti e mannitolo e.v. (ad esempio, mannitolo al 15% 125 mL/h) o furosemide, sodio bicarbonato, dialisi in caso di anuria. Trattare i sintomi di shock secondo necessità. |

4.9 Sovradosaggio

- Dosaggi o velocità di infusione elevati possono provocare ipervolemia, edema polmonare e/o scompenso cardiaco.
- Velocità elevate di infusione possono provocare effetti cardiovascolari quale conseguenza della tossicità da citrati (calo delle concentrazioni plasmatiche di calcio ionizzato), in particolare nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.
- Non sono disponibili informazioni specifiche sulla popolazione pediatrica

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostituti del sangue e frazioni di proteine plasmatiche

Codice ATC: B05AA

OCTAPLAS ha le stesse proprietà cliniche del PFC. Dopo il trattamento S/D e la successiva rimozione dei reagenti, il contenuto e la distribuzione delle proteine plasmatiche in OCTAPLAS restano a livelli equiparabili a quelli del PFC, vale a dire 45-70 mg/mL.

I valori dell'attività coagulatoria sono prossimi ai valori corrispondenti per il PFC umano normale e ogni fattore è presente ad una concentrazione minima di 0,5 UI/mL.

Tuttavia, come conseguenza del trattamento S/D e della purificazione, il contenuto di lipidi e lipoproteine è ridotto. Ciò non influisce sulle indicazioni di OCTAPLAS.

Studi clinici:

Uno studio in aperto, multicentrico di sorveglianza post-commercializzazione ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di OCTAPLAS in 37 neonati/bambini (da 0 a 2 anni) e 13 bambini e adolescenti (da >2 a 16 anni). Quaranta pazienti sono stati sottoposti a intervento di cardiocirurgia, 5 a trapianto di fegato ortotopico e 5 hanno richiesto la sostituzione di più fattori della coagulazione (4 di questi pazienti avevano una sepsi). La dose media somministrata nella prima infusione standard (tutte le infusioni non preparatorie a bypass) era di 16,5 mL/kg in pazienti di età ≤2 anni e di 12,7 mL/kg in quelli di età >2 anni. Nei 28 pazienti che hanno ricevuto infusione preparatoria all'intervento di bypass (tutti di età ≤2 anni; 1 sola infusione), la dose media era di 20,2 mL/kg. Non sono stati segnalati eventi iperfibrinolitici o tromboembolici giudicati correlati al trattamento con OCTAPLAS. I risultati dei test emostatici eseguiti a seguito di infusioni di OCTAPLAS rientravano negli intervalli previsti dagli sperimentatori per i pazienti che necessitavano di infusioni di plasma per indicazioni correlate ad emorragia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

OCTAPLAS ha proprietà farmacocinetiche simili a quelle del PFC.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'inattivazione dei virus è ottenuta con il metodo S/D, usando Tri(N-Butil)fosfato (TNBP) all'1% e Octoxynol (Triton X-100) all'1%. Questi reagenti sono eliminati durante il processo di purificazione.

Le concentrazioni massime di TNBP e Octoxynol (Triton X-100) nel prodotto finito sono rispettivamente < 2 µg/mL e < 5 µg/mL.

Gli studi di farmacologia e tossicologia sull'animale indicano che questi livelli residui non dovrebbero avere conseguenze cliniche per le indicazioni e i dosaggi specificati.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Sodio citrato diidrato
- Sodio diidrogeno fosfato
- Glicina

6.2 Incompatibilità

OCTAPLAS non deve essere miscelato con altri farmaci in quanto possono verificarsi inattivazione e precipitazione.

6.3 Periodo di validità

La validità di OCTAPLAS è di 4 anni se conservato a ≤ -18 °C e tenuto al riparo dalla luce.

Dopo lo scongelamento OCTAPLAS può essere conservato sino a 8 ore a +4°C o sino a 4 ore a temperatura ambiente (+20-25°C) prima dell'uso.

Una volta che la sacca è stata aperta, il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto congelato va conservato e trasportato nelle condizioni di temperatura sopra descritte (vedere paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

OCTAPLAS è contenuto in sacche per trasfusione in PVC sterili, apirogene, rivestite in materiale plastico e avvolte da una pellicola in poliammide/polietilene.

OCTAPLAS viene commercializzato in confezioni distinte in base ai seguenti gruppi sanguigni:

Gruppo sanguigno A

Gruppo sanguigno B

Gruppo sanguigno AB

Gruppo sanguigno 0

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

OCTAPLAS deve essere trasportato e conservato a una temperatura di ≤ -18 °C

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.

- Bagno termostatico:

Scongelare senza rimuovere l'involucro esterno in bagno termostatico con buona circolazione a una temperatura da +30 a +37 °C. È importante evitare che l'acqua contamini il sito di apertura della sacca. La temperatura del bagno termostatico non deve mai superare +37 °C e non deve essere inferiore a +30 °C. Lasciare che il contenuto della sacca raggiunga una temperatura di circa 37 °C prima dell'infusione.

La procedura di scongelamento non dovrebbe impiegare più di 30 minuti.

Togliere l'involucro esterno e verificare che la sacca non abbia perdite o lacerazioni.

Non agitare.

Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Una volta che OCTAPLAS è stato scongelato, non deve essere ricongelato. Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONGES. m.b.H. – Oberlaaerstr.
235 – A – 1100 Vienna – Austria.

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

OCTAPLAS "soluzione per infusione" sacca da 200 mL AIC n. 034540017

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2000

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco