

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sumatriptan Mylan 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di sumatriptan (come succinato).

Eccipiente con effetto noto

Lattosio monoidrato (nucleo della compressa)

163.00 mg per compressa rivestita con film

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, rosa, rotonde, con inciso "SU50" su un lato e "G" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sumatriptan è indicato per il trattamento acuto degli attacchi di emicrania, con o senza aura. Sumatriptan deve essere usato solo in presenza di una diagnosi certa di emicrania.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Sumatriptan è indicato per il trattamento acuto intermittente degli attacchi di emicrania. Non deve essere assunto per la profilassi. La dose raccomandata di sumatriptan non deve essere superata.

Si consiglia di assumere sumatriptan il più presto possibile dall'inizio dell'attacco di emicrania ma è comunque efficace in qualsiasi momento della crisi venga assunto.

La dose raccomandata di sumatriptan è di una singola compressa da 50 mg. Alcuni pazienti possono richiedere 100 mg.

Se il paziente ha risposto alla prima dose ma i sintomi ricompaiono, può essere somministrata una seconda dose a condizione che vi sia un intervallo minimo di 2 ore tra le due dosi e che in un periodo di 24 ore non devono essere somministrati più di 300 mg.

I pazienti che non rispondono alla prima dose prescritta di sumatriptan non ne devono prendere una seconda dose per lo stesso attacco. In questi casi, l'attacco può essere trattato con paracetamolo, acido acetilsalicilico o con farmaci anti-infiammatori non steroidei. Sumatriptan può essere assunto per attacchi successivi.

Sumatriptan è indicato come monoterapia per il trattamento acuto dell'emicrania e non deve essere somministrato in associazione con altre terapie acute dell'emicrania, ergotamina o derivati di ergotamina (inclusa metisergide) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di sumatriptan compresse rivestite con film nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati clinici in questo gruppo di età.

L'efficacia e la sicurezza di sumatriptan compresse (rivestite con film) in bambini da 10 a 17 anni di età non sono state dimostrate in studi clinici condotti in questa fascia di età. Pertanto non è raccomandato l'uso di sumatriptan compresse rivestite con film in bambini dai 10 ai 17 anni (vedere paragrafo 5.1).

Anziani (oltre i 65 anni)

L'esperienza sull'uso del sumatriptan in pazienti con oltre 65 anni è limitata. La farmacocinetica non differisce significativamente da quella di una popolazione più giovane, ma fino a che non saranno disponibili ulteriori dati clinici l'uso di sumatriptan in pazienti di oltre 65 anni non è raccomandato.

Insufficienza epatica

Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere considerati dosaggi di 50 mg.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alle sulfonamidi.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con pregresso infarto miocardico, o che soffrono di cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico (o angina di Prinzmetal), vasculopatie periferiche o a pazienti con segni o sintomi riconducibili a cardiopatia ischemica.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi di accidenti cerebrovascolari (CVA) o attacchi ischemici transitori (TIA).

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica grave.

L'uso di sumatriptan è controindicato in pazienti con ipertensione moderata o severa e con ipertensione lieve non controllata.

La somministrazione contemporanea di sumatriptan e inibitori reversibili e irreversibili delle monoaminossidasi è controindicata. Sumatriptan compresse non va utilizzato prima che siano trascorse 2 settimane dall'interruzione della terapia con inibitori delle monoaminossidasi.

La somministrazione contemporanea di sumatriptan con ergotamina o suoi derivati (inclusa la metisergide) o di qualsiasi triptano o agonisti del recettore 5-idrossitriptamina₁ (5-HT₁) o litio è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sumatriptan deve essere utilizzato solo dopo che sia stata fatta una diagnosi certa di emicrania.

Sumatriptan non è indicato nel trattamento della emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica.

Prima di iniziare il trattamento con sumatriptan, si deve prestare attenzione ad escludere condizioni neurologiche potenzialmente gravi (ad esempio accidenti cerebrovascolari (CVA), attacchi ischemici transitori (TIA) se i pazienti presentano sintomi atipici o se non hanno avuto una diagnosi appropriata all'uso di sumatriptan.

La somministrazione di sumatriptan può essere associata a sintomi transitori tra cui dolore toracico e senso di costrizione che possono essere intensi ed interessare la gola (vedere paragrafo 4.8). Se si ritiene che tali sintomi siano indicativi di patologia ischemica cardiaca, non devono essere somministrate ulteriori dosi di sumatriptan e devono essere condotte adeguate valutazioni.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con fattori di rischio per la cardiopatia ischemica, inclusi i diabetici, i forti fumatori o i pazienti in terapia di sostituzione nicotinic, senza aver prima condotto una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare attenzione deve essere data a donne in post-menopausa ed a uomini con oltre 40 anni che abbiano detti fattori di rischio. Tuttavia, queste valutazioni possono non identificare tutti i pazienti che hanno malattie cardiache ed in casi molto rari, sono comparsi gravi eventi cardiaci in pazienti che non avevano una patologia cardiovascolare latente.

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela a pazienti con lieve ipertensione controllata in quanto sono stati osservati, in un limitato numero di pazienti, incrementi di breve durata della pressione arteriosa e delle resistenze vascolari periferiche (vedere paragrafo 4.3).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (comprendente alterazioni dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata segnalata in seguito a un trattamento concomitante con triptani, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI),

Se si deve garantire clinicamente il trattamento concomitante di sumatriptan con un SSRI/SNRI, è richiesta una opportuna osservazione del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela in pazienti con patologie che possano alterare significativamente assorbimento, metabolismo o escrezione del farmaco, come nel caso di insufficienza epatica (Child Pugh grado A o B; vedere paragrafo 5.2) o renale (vedere paragrafo 5.2). Si può considerare un trattamento con una dose da 50 mg nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti con nota ipersensibilità alle sulfonamidi possono presentare una reazione allergica dopo somministrazione di sumatriptan. Le reazioni possono variare dalla ipersensibilità cutanea all'anafilassi. Pur essendo limitate le conoscenze relative ad una cross reattività si deve prestare particolare cautela se sumatriptan è somministrato a questi pazienti.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti durante l'uso contemporaneo di triptani e preparazioni a base di Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sumatriptan deve essere impiegato con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o altri fattori di rischio che abbassino il livello di soglia delle convulsioni, poiché sono state riportate convulsioni in associazione con sumatriptan (vedere paragrafo 4.8).

L'uso prolungato di qualsiasi analgesico per il trattamento della cefalea può peggiorare tale condizione. Se tale situazione è sperimentata o sospettata, è necessaria una valutazione medica e il trattamento deve essere sospeso. La diagnosi da cefalea da abuso di medicinali deve essere sospettata nei pazienti che hanno cefalee frequenti o giornaliere nonostante o a causa dell'uso regolare di medicinali per la cefalea.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della lattasi totale o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in volontari sani dimostrano che sumatriptan non interagisce con propranololo, flunarizina, pizotifene o alcool.

Ci sono dati limitati su un'interazione con preparati contenenti ergotamina o di un altro agonista del recettore triptano/5-HT₁. L'aumento del rischio di spasmo coronario è teoricamente possibile e la somministrazione in concomitanza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Non è noto il periodo di tempo che deve trascorrere tra l'uso del sumatriptan e l'uso di preparati contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁. Questo può dipendere anche dalle dosi e dal tipo di preparazioni utilizzate. Gli effetti possono essere additivi. È consigliabile attendere almeno 24 ore, dopo l'assunzione di preparati contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁, prima di somministrare il sumatriptan. Viceversa, si raccomanda di attendere almeno 6 ore, dopo la somministrazione del sumatriptan, prima di somministrare un preparato contenente ergotamina e almeno 24 ore, prima di somministrare un altro triptano/agonista dei recettori 5-HT₁.

Un'interazione può verificarsi tra inibitori della monoamino ossidasi e sumatriptan (MAO) per cui la somministrazione concomitante è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (comprendente alterazioni dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di SSRI e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata osservata anche a seguito di trattamento concomitante con triptani e SNRI (vedere il paragrafo 4.4).

Può esservi un rischio di sindrome serotoninergica anche se il sumatriptan è usato in concomitanza con il litio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati post-marketing sull'uso di sumatriptan durante il primo trimestre in oltre 1.000 donne. Sebbene questi dati non contengano informazioni sufficienti per trarre conclusioni

definitive, essi non hanno rilevato un incremento nel rischio di difetti congeniti. L'esperienza con l'uso di sumatriptan nel secondo e terzo trimestre è limitata.

La valutazione di studi sperimentali negli animali non indica un effetto teratogeno diretto o effetti dannosi sullo sviluppo peri- e post-natale. Tuttavia la vitalità embriofetale può essere alterata nel coniglio (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di sumatriptan deve essere considerata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di ogni possibile rischio per il feto.

Allattamento

E' stato dimostrato che dopo somministrazione sottocutanea, sumatriptan viene escreto nel latte materno. L'esposizione dei lattanti al farmaco può essere ridotta al minimo evitando l'allattamento al seno durante le 12 ore successive al trattamento. In questo periodo di tempo il latte materno deve essere scartato.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'emicrania o il suo trattamento con sumatriptan possono dar luogo a sonnolenza. Ciò può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per sistemi, organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($>1/10$), comune ($>1/100$, $<1/10$), non comune ($>1/1.000$, $<1/100$), raro ($>1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Alcuni dei sintomi riportati come effetti indesiderati possono essere associati sintomi di emicrania.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità, che possono variare dalla ipersensibilità cutanea (come l'orticaria) a casi di anafilassi

Disturbi psichiatrici

Non nota: ansia.

Patologie del sistema nervoso

Comune: Vertigini, sonnolenza, disturbi del sensorio inclusi parestesia e ipoestesia.

Non nota: convulsioni, sebbene alcuni di questi casi si siano verificati in pazienti con anamnesi di convulsioni o di condizioni concomitanti predisponenti alle convulsioni, vi sono anche segnalazioni in pazienti per i quali tali fattori predisponenti non sono evidenti. Tremore, distonia, nistagmo, scotoma.

Patologie dell'occhio

Non nota: tremolio della vista, diplopia, visione ridotta. Perdita della visione inclusi rapporti di difetti permanenti. Tuttavia, disturbi oculari possono anche presentarsi durante lo stesso attacco di emicrania.

Patologie cardiache

Non nota: bradicardia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, modifiche transitorie dell'ECG di tipo ischemico, vasospasmo coronarico, angina, infarto del miocardio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie vascolari

Comune: aumento transitorio della pressione arteriosa che insorge subito dopo la somministrazione. Vampate di calore.

Non nota: Ipotensione, fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e vomito sono stati segnalati in alcuni pazienti, sebbene non sia chiaro se correlati con sumatriptan o con condizioni associate.

Non nota: Colite ischemica, diarrea, disfagia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Iperidrosi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: sensazione di pesantezza. (di solito transitoria, può essere intensa e interessare qualsiasi parte del corpo, inclusi torace e gola). Mialgia.

Non nota: Rigidità del collo, artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: dolore, sensazione di calore o freddo, pressione o senso di costrizione (di solito transitori, possono essere intensi e interessare qualsiasi parte del corpo, inclusi torace e gola), senso di debolezza, spossatezza (entrambi per la maggior parte transitori e di intensità da lieve a moderata).

Non nota: Trauma doloroso attivo, infiammazione dolorosa attiva.

Esami diagnostici

Molto raro: sono state osservate occasionalmente lievi alterazioni dei parametri di funzionalità epatica.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

Dosi superiori a 400 mg per via orale non sono state associate ad effetti collaterali diversi da quelli citati.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per almeno dieci ore e, se necessario, deve essere adottata una terapia di supporto standard.

Non si conoscono gli effetti dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni plasmatiche di sumatriptan.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici: agonisti selettivi dei recettori 5HT.

Codice ATC: N02CC01

Meccanismo di azione

Il sumatriptan è un agonista specifico e selettivo dei recettori 5-idrossitriptamina₁ (5HT_{1D}) della serotonina, privo di interferenza con gli altri sottotipi di recettori serotoninergici (5HT₂ - 5HT₇). Il recettore vascolare 5HT_{1D} è stato individuato prevalentemente a livello dei vasi cerebrali e media la vasocostrizione. Studi di farmacologia animale hanno dimostrato che sumatriptan agisce costringendo selettivamente la circolazione delle arterie carotidiche senza modificare il flusso ematico cerebrale. La circolazione carotidea irrorata i tessuti extra ed intracranici come le meningi e si ritiene che la dilatazione di questi vasi e/o la formazione di edema sia alla base del meccanismo patogenetico dell'emicrania nell'uomo.

Inoltre l'evidenza sperimentale dagli studi nell'animale suggerisce che sumatriptan possa inibire l'attività del nervo trigemino. Entrambe queste azioni (vasocostrizione cranica ed inibizione dell'attivazione sul nervo trigemino) possono contribuire all'azione antiemicranica di sumatriptan nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica

La risposta clinica inizia 30 minuti dopo la somministrazione orale di 100 mg. Benché la dose orale raccomandata di sumatriptan sia di 50 mg, gli attacchi di emicrania variano in gravità sia tra pazienti sia nello stesso paziente. Dosi di 25-100 mg sono risultate di maggior efficacia rispetto al placebo in studi clinici, ma 25 mg sono stati da un punto di vista statistico, significativamente meno efficaci di 50 e 100 mg.

Sumatriptan risulta efficace nel trattamento dell'emicrania mestruale, cioè dell'emicrania senza aura che compare tra 3 giorni prima e 5 giorni dopo l'inizio delle mestruazioni. Sumatriptan deve essere assunto non appena possibile durante l'attacco.

Popolazione pediatrica

Un numero di studi clinici placebo-controllati ha valutato la sicurezza e l'efficacia del sumatriptan somministrato per via orale in circa 650 adolescenti di età compresa tra i 10 e i 17 anni, che soffrivano di emicrania. Questi studi non sono stati in grado di dimostrare differenze rilevanti nel trattamento dell'emicrania a 2 ore tra il placebo e la dose di sumatriptan. Il profilo degli effetti indesiderati dopo somministrazione di sumatriptan per via orale negli adolescenti di età compresa tra i 10 e i 17 anni è simile a quello riportato dagli studi effettuati sulla popolazione adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il sumatriptan viene assorbito rapidamente; il 70% della concentrazione massima si raggiunge a 45 minuti. Dopo una dose di 100 mg il livello del picco plasmatico medio è di 54 ng/ml. La biodisponibilità assoluta media, a seguito di somministrazione orale, è del 14%; ciò è dovuto in parte al metabolismo presistemico ed in parte ad assorbimento incompleto.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è basso (14-21%), il volume medio di distribuzione è di 170 litri.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita della fase di eliminazione è di circa 2 ore, sebbene vi sia indicazione di una fase terminale più lunga. La clearance plasmatica totale media è approssimativamente 1160 ml/min, la clearance plasmatica renale media è di circa 260 ml/min. La clearance non renale è circa l'80% di quella totale. Il sumatriptan viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo ossidativo mediato dalla monoamino ossidasi A. Il metabolita maggiore, il derivato acido acetico indolico di sumatriptan, è escreto principalmente nelle urine, nelle quali è presente sia sotto forma di acido libero che di glucuronide coniugato; non presenta attività 5HT₁ o 5HT₂. Non sono stati identificati metaboliti minori.

Farmacocinetica in emicranici

La farmacocinetica del sumatriptan orale non sembra essere significativamente alterata dagli attacchi di emicrania.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

La farmacocinetica di sumatriptan dopo una dose orale (50 mg) e una dose sottocutanea (6 mg) è stata studiata in 8 pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto a 8 soggetti sani confrontati per sesso, età e peso. A seguito di una dose orale, l'esposizione plasmatica al sumatriptan (AUC e C_{max}) è quasi raddoppiata (aumentata circa dell'80%) nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti di controllo con funzionalità epatica normale. Non c'è stata differenza tra pazienti con compromissione epatica e soggetti di controllo dopo una dose sottocutanea. Questo indica che la compromissione epatica da lieve a moderata riduce la clearance presistemica e aumenta la biodisponibilità e l'esposizione plasmatica al sumatriptan rispetto ai soggetti sani.

A seguito di somministrazione orale, la clearance pre-sistemica risulta ridotta nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata e l'esposizione sistemica è quasi raddoppiata.

La farmacocinetica di sumatriptan in pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Anziani

In uno studio pilota non sono state trovate differenze significative nei parametri farmacocinetici tra anziani e volontari sani giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sumatriptan negli studi *in vitro* e nell'animale è risultato privo di attività genotossica e cancerogena.

In uno studio di fertilità nel ratto, dosi orali di sumatriptan che davano livelli plasmatici di circa 200 volte quelli osservati nell'uomo dopo dosi orali di 100 mg, sono risultati associati ad una riduzione dell'esito positivo dell'inseminazione.

Questo effetto non è comparso in uno studio per via sottocutaneo in cui i livelli plasmatici massimi hanno raggiunto circa 150 volte quelli nell'uomo per via orale.

Nei conigli è stata osservata embriofetaleità, senza marcati difetti teratogenetici. La rilevanza di queste osservazioni per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

Film di rivestimento

Titanio diossido E171, polidestrosio E1200, ipromellosa E464, Glicerolo triacetato E1518, Macrogol 8000, ossido di ferro rosso E172, ossido di ferro giallo E172.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio in scatole di cartone, contenenti 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20 o 24* compresse o blister in confezione a dose singola da 4 x 1 compresse.

* Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

Il blister può contenere alveoli di supporto di forma triangolare vuoti che non contengono compresse. Solo gli alveoli di blister rotondi contengono compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 - Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039384019 “50mg compresse rivestite con film” 2 compresse in blister
039384021 “50mg compresse rivestite con film” 3 compresse in blister
039384033 “50mg compresse rivestite con film” 4 compresse in blister
039384045 “50mg compresse rivestite con film” 6 compresse in blister
039384058 “50mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister
039384060 “50mg compresse rivestite con film” 12 compresse in blister
039384072 “50mg compresse rivestite con film” 18 compresse in blister
039384084 “50mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister
039384096 “50mg compresse rivestite con film” 24 compresse in blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sumatriptan Mylan 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di sumatriptan (come succinato).

Eccipiente con effetto noto

Lattosio monoidrato (nucleo della compressa)

93.00 mg per compressa rivestita con film

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rivestite con film, da bianche a biancastre, rotonde, con inciso "SU100" su un lato e "G" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sumatriptan è indicato per il trattamento acuto degli attacchi di emicrania, con o senza aura. Sumatriptan deve essere usato solo in presenza di una diagnosi certa di emicrania.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Sumatriptan è indicato per il trattamento acuto intermittente degli attacchi di emicrania. Non deve essere assunto per la profilassi. La dose raccomandata di sumatriptan non deve essere superata.

Si consiglia di assumere sumatriptan il più presto possibile dall'inizio dell'attacco di emicrania ma è comunque efficace in qualsiasi momento della crisi venga assunto.

La dose raccomandata di sumatriptan è di una singola compressa da 50 mg. Alcuni pazienti possono richiedere 100 mg.

Se il paziente ha risposto alla prima dose ma i sintomi ricompaiono, può essere somministrata una seconda dose a condizione che vi sia un intervallo minimo di 2 ore tra le due dosi e che in un periodo di 24 ore non devono essere somministrati più di 300 mg.

I pazienti che non rispondono alla prima dose prescritta di sumatriptan non ne devono prendere una seconda dose per lo stesso attacco. In questi casi, l'attacco può essere trattato con paracetamolo, acido acetilsalicilico o con farmaci anti-infiammatori non steroidei. Sumatriptan può essere assunto per attacchi successivi.

Sumatriptan è indicato come monoterapia per il trattamento acuto dell'emicrania e non deve essere somministrato in associazione con ergotamina o derivati di ergotamina (inclusa metisergide) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di sumatriptan compresse rivestite con film nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati clinici in questo gruppo di età.

L'efficacia e la sicurezza di sumatriptan compresse (rivestite con film) in bambini da 10 a 17 anni di età non sono state dimostrate in studi clinici condotti in questa fascia di età. Pertanto non è raccomandato l'uso di sumatriptan compresse rivestite con film in bambini dai 10 ai 17 anni (vedere paragrafo 5.1).

Anziani (oltre i 65 anni)

L'esperienza sull'uso del sumatriptan in pazienti con oltre 65 anni è limitata. La farmacocinetica non differisce significativamente da quella di una popolazione più giovane ma fino a che non saranno disponibili ulteriori dati clinici, l'uso di sumatriptan in pazienti di oltre 65 anni non è raccomandato.

Insufficienza epatica

Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere considerate dosi di 50 mg.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alle sulfonamidi.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con pregresso infarto miocardico, o che soffrono di cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico (o angina di Prinzmetal), vasculopatie periferiche o a pazienti con segni o sintomi riconducibili a cardiopatia ischemica.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi di accidenti cerebrovascolari (CVA) o attacchi ischemici transitori (TIA).

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica grave.

L'uso di sumatriptan è controindicato in pazienti con ipertensione moderata o severa e con ipertensione lieve non controllata.

La somministrazione contemporanea di sumatriptan e inibitori reversibili e irreversibili delle monoaminossidasi è controindicata. Sumatriptan compresse non va utilizzato prima che siano trascorse 2 settimane dall'interruzione della terapia con inibitori delle monoaminossidasi.

La somministrazione contemporanea di sumatriptan con ergotamina o suoi derivati (inclusa la metisergide) o di qualsiasi triptano o agonisti del recettore 5-idrossitriptamina₁ (5-HT₁) o litio è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sumatriptan deve essere utilizzato solo dopo che sia stata fatta una diagnosi certa di emicrania.

Sumatriptan non è indicato nel trattamento della emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica.

Prima di iniziare il trattamento con sumatriptan, si deve prestare attenzione ad escludere condizioni neurologiche potenzialmente gravi (ad esempio accidenti cerebrovascolari (CVA), attacchi ischemici transitori (TIA) se i pazienti presentano sintomi atipici o se non hanno avuto una diagnosi appropriata all'uso di sumatriptan.

La somministrazione di sumatriptan può essere associata a sintomi transitori tra cui dolore toracico e senso di costrizione che possono essere intensi ed interessare la gola (vedere paragrafo 4.8). Se si ritiene che tali sintomi siano indicativi di patologia ischemica cardiaca, non devono essere somministrate ulteriori dosi di sumatriptan e devono essere condotte adeguate valutazioni.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con fattori di rischio per la cardiopatia ischemica, inclusi i diabetici, i forti fumatori o i pazienti in terapia di sostituzione nicotinic, senza aver prima condotto una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare attenzione deve essere data a donne in post-menopausa ed a uomini con oltre 40 anni che abbiano detti fattori di rischio. Tuttavia queste valutazioni possono non identificare tutti i pazienti che hanno malattie cardiache ed in casi molto rari, sono comparsi gravi eventi cardiaci in pazienti che non avevano una patologia cardiovascolare latente.

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela a pazienti con lieve ipertensione controllata in quanto sono stati osservati, in un limitato numero di pazienti, incrementi di breve durata della pressione arteriosa e delle resistenze vascolari periferiche (vedere paragrafo 4.3).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (comprendente alterazioni dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata segnalata in seguito a un trattamento concomitante con triptani, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Se si deve garantire clinicamente il trattamento concomitante di sumatriptan con un SSRI/SNRI, è richiesta una opportuna osservazione del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela in pazienti con patologie che possano alterare significativamente assorbimento, metabolismo o escrezione del farmaco, come nel caso di insufficienza epatica (Child Pugh grado A o B; vedere paragrafo 5.2) o renale (vedere paragrafo 5.2). Si può considerare un trattamento con una dose da 50 mg nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti con nota ipersensibilità alle sulfonamidi possono presentare una reazione allergica dopo somministrazione di sumatriptan. Le reazioni possono variare dalla ipersensibilità cutanea

all'anafilassi. Pur essendo limitate le conoscenze relative ad una cross reattività si deve prestare particolare cautela se sumatriptan è somministrato a questi pazienti.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti durante l'uso contemporaneo di triptani e preparazioni a base di Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sumatriptan deve essere impiegato con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o altri fattori di rischio che abbassino il livello di soglia delle convulsioni, poiché sono state riportate convulsioni in associazione con sumatriptan (vedere paragrafo 4.8).

L'uso prolungato di qualsiasi analgesico per il trattamento della cefalea può peggiorare tale condizione. Se tale situazione è sperimentata o sospettata, è necessaria una valutazione medica e il trattamento deve essere sospeso. La diagnosi da cefalea da abuso di medicinali deve essere sospettata nei pazienti che hanno cefalee frequenti o giornaliere nonostante o a causa dell'uso regolare di medicinali per la cefalea.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della lattasi totale o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in volontari sani dimostrano che sumatriptan non interagisce con propranololo, flunarizina, pizotifene o alcool.

Ci sono dati limitati su un'interazione con preparati contenenti ergotamina o un altro agonista del recettore triptan/5-HT₁.

L'aumento del rischio di spasmo coronario è teoricamente possibile e la somministrazione in concomitanza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Non è noto il periodo di tempo che deve trascorrere tra l'uso del sumatriptan e l'uso di preparati contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁. Questo può dipendere anche dalle dosi e dal tipo di preparazioni utilizzate. Gli effetti possono essere additivi. È consigliabile attendere almeno 24 ore, dopo l'assunzione di preparati contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁, prima di somministrare il sumatriptan. Viceversa, si raccomanda di attendere almeno 6 ore, dopo la somministrazione del sumatriptan, prima di somministrare un preparato contenente ergotamina e almeno 24 ore, prima di somministrare un altro triptano/agonista dei recettori 5-HT₁.

Un'interazione può verificarsi tra inibitori della monoamino ossidasi e sumatriptan (MAO) per cui la somministrazione concomitante è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (comprendente alterazioni dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di SSRI e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata osservata anche a seguito di trattamento concomitante con triptani e SNRI (vedere il paragrafo 4.4).

Può esservi un rischio di sindrome serotoninergica anche se il sumatriptan è usato in concomitanza con il litio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati post-marketing sull'uso di sumatriptan durante il primo trimestre in oltre 1.000 donne. Sebbene questi dati non contengano informazioni sufficienti per trarre conclusioni definitive, essi non hanno rilevato un incremento nel rischio di difetti congeniti. L'esperienza con l'uso di sumatriptan nel secondo e terzo trimestre è limitata.

La valutazione di studi sperimentali negli animali non indica un effetto teratogeno diretto o effetti dannosi sullo sviluppo peri- e post-natale. Tuttavia la vitalità embriofetale può essere alterata nel coniglio (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di sumatriptan deve essere considerata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di ogni possibile rischio per il feto.

Allattamento

E' stato dimostrato che dopo somministrazione sottocutanea, sumatriptan viene escreto nel latte materno. L'esposizione dei lattanti al farmaco può essere ridotta al minimo evitando l'allattamento al seno durante le 12 ore successive al trattamento. In questo periodo di tempo il latte materno deve essere scartato.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'emicrania o il suo trattamento con sumatriptan possono dar luogo a sonnolenza. Ciò può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per sistemi, organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($>1/10$), comune ($>1/100$, $<1/10$), non comune ($>1/1.000$, $<1/100$), raro ($>1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Alcuni dei sintomi riportati come effetti indesiderati possono essere associati a sintomi di emicrania.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità, che possono variare dalla ipersensibilità cutanea (come l'orticaria) a casi di anafilassi

Disturbi psichiatrici

Non nota: ansia.

Patologie del sistema nervoso

Comune: Vertigini, sonnolenza, disturbi del sensorio inclusi parestesia e ipoestesia.

Non nota: convulsioni, sebbene alcuni di questi casi si siano verificati in pazienti con anamnesi di convulsioni o di condizioni concomitanti predisponenti alle convulsioni, vi sono anche segnalazioni in pazienti per i quali tali fattori predisponenti non sono evidenti. Tremore, distonia, nistagmo, scotoma.

Patologie dell'occhio

Non nota: tremolio della vista, diplopia, visione ridotta. Perdita della visione inclusi rapporti di difetti permanenti. Tuttavia, disturbi oculari possono anche presentarsi durante lo stesso attacco di emicrania.

Patologie cardiache

Non nota: bradicardia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, modifiche transitorie dell'ECG di tipo ischemico, vasospasmo coronarico, angina, infarto del miocardio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie vascolari

Comune: aumento transitorio della pressione arteriosa che insorge subito dopo la somministrazione. Vampate di calore.

Non nota: Ipotensione, fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e vomito sono stati segnalati in alcuni pazienti, sebbene non sia chiaro se correlati con sumatriptan o con condizioni associate.

Non nota: Colite ischemica, diarrea, disfagia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Iperidrosi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: sensazione di pesantezza (di solito transitoria, può essere intensa e interessare qualsiasi parte del corpo, inclusi torace e gola). Mialgia.

Non nota: Rigidità del collo, artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: dolore, sensazione di calore o freddo, pressione o senso di costrizione (di solito transitori, possono essere intensi e interessare qualsiasi parte del corpo, inclusi torace e gola); senso di debolezza, spossatezza (entrambi per la maggior parte transitori e di intensità da lieve a moderata).

Non nota: trauma doloroso attivo, infiammazione dolorosa attiva.

Esami diagnostici

Molto raro: sono state osservate occasionalmente lievi alterazioni dei parametri di funzionalità epatica.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

Dosi superiori a 400 mg per via orale non sono state associate ad effetti collaterali diversi da quelli citati.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per almeno dieci ore e, se necessario, deve essere adottata una terapia di supporto standard.

Non si conoscono gli effetti dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni plasmatiche di sumatriptan.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici: agonisti selettivi dei recettori 5HT.

Codice ATC: N02CC01

Meccanismo di azione

Il sumatriptan è un agonista specifico e selettivo dei recettori 5-idrossitriptamina₁ (5HT_{1D}) della serotonina, privo di interferenza con gli altri sottotipi di recettori serotoninergici (5HT₂ - 5HT₇). Il recettore vascolare 5HT_{1D} è stato individuato prevalentemente a livello dei vasi cerebrali e media la vasocostrizione. Studi di farmacologia animale hanno dimostrato che sumatriptan agisce costringendo selettivamente la circolazione delle arterie carotidiche senza modificare il flusso ematico cerebrale. La circolazione carotidea irrori i tessuti extra ed intracranici come le meningi e si ritiene che la dilatazione di questi vasi e/o la formazione di edema sia alla base del meccanismo patogenetico dell'emicrania nell'uomo.

Inoltre l'evidenza sperimentale dagli studi nell'animale suggerisce che sumatriptan possa inibire l'attività del nervo trigemino. Entrambe queste azioni (vasocostrizione cranica ed inibizione dell'attivazione sul nervo trigemino) possono contribuire all'azione antiemicranica di sumatriptan nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica

La risposta clinica inizia 30 minuti dopo la somministrazione orale di 100 mg.

Benché la dose orale raccomandata di sumatriptan sia di 50 mg, gli attacchi di emicrania variano in gravità sia tra pazienti sia nello stesso paziente. Dosi di 25-100 mg sono risultate di maggior efficacia rispetto al placebo in studi clinici, ma 25 mg sono stati da un punto di vista statistico, significativamente meno efficaci di 50 e 100 mg.

Sumatriptan risulta efficace nel trattamento dell'emicrania mestruale, cioè dell'emicrania senza aura che compare tra 3 giorni prima e 5 giorni dopo l'inizio delle mestruazioni. Sumatriptan deve essere assunto non appena possibile durante l'attacco.

Popolazione pediatrica

Un numero di studi clinici placebo-controllati ha valutato la sicurezza e l'efficacia del sumatriptan somministrato per via orale in circa 650 adolescenti di età compresa tra i 10 e i 17 anni, che soffrivano di emicrania. Questi studi non sono stati in grado di dimostrare differenze rilevanti nel trattamento dell'emicrania a 2 ore tra il placebo e la dose di sumatriptan. Il profilo degli effetti indesiderati dopo somministrazione di sumatriptan per via orale negli adolescenti di età compresa tra i 10 e i 17 anni è simile a quello riportato dagli studi effettuati sulla popolazione adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il sumatriptan viene assorbito rapidamente; il 70% della concentrazione massima si raggiunge a 45 minuti. Dopo una dose di 100 mg il livello del picco plasmatico medio è di 54 ng/ml. La biodisponibilità assoluta media, a seguito di somministrazione orale, è del 14%; ciò è dovuto in parte al metabolismo presistemico ed in parte ad assorbimento incompleto.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è basso (14-21%), il volume medio di distribuzione è di 170 litri.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita della fase di eliminazione è di circa 2 ore, sebbene vi sia indicazione di una fase terminale più lunga. La clearance plasmatica totale media è approssimativamente 1160 ml/min, la clearance plasmatica renale media è di circa 260 ml/min. La clearance non renale è circa l'80% di quella totale. Il sumatriptan viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo ossidativo mediato dalla monoamino ossidasi A. Il metabolita maggiore, il derivato acido acetico indolico di sumatriptan, è escreto principalmente nelle urine, nelle quali è presente sia sotto forma di acido libero che di glucuronide coniugato; non presenta attività 5HT₁ o 5HT₂. Non sono stati identificati metaboliti minori.

Farmacocinetica in emicranici

La farmacocinetica del sumatriptan orale non sembra essere significativamente alterata dagli attacchi di emicrania.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

La farmacocinetica di sumatriptan dopo una dose orale (50 mg) e una dose sottocutanea (6 mg) è stata studiata in 8 pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto a 8 soggetti sani confrontati per sesso, età e peso. A seguito di una dose orale, l'esposizione plasmatica al sumatriptan (AUC e C_{max}) è quasi raddoppiata (aumentata circa dell'80%) nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti di controllo con funzionalità epatica normale. Non c'è stata differenza tra pazienti con compromissione epatica e soggetti di controllo dopo una dose sottocutanea. Questo indica che la compromissione epatica da lieve a moderata riduce la clearance presistemica e aumenta la biodisponibilità e l'esposizione plasmatica al sumatriptan rispetto ai soggetti sani.

A seguito di somministrazione orale, la clearance pre-sistemica risulta ridotta nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata e l'esposizione sistemica è quasi raddoppiata. La farmacocinetica di sumatriptan in pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Anziani

In uno studio pilota non sono state trovate differenze significative nei parametri farmacocinetici tra anziani e volontari sani giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sumatriptan negli studi *in vitro* e nell'animale è risultato privo di attività genotossica e cancerogena.

In uno studio di fertilità nel ratto, dosi orali di sumatriptan che davano livelli plasmatici di circa 200 volte quelli osservati nell'uomo dopo dosi orali di 100 mg, sono risultati associati ad una riduzione dell'esito positivo dell'inseminazione.

Questo effetto non è comparso in uno studio per via sottocutanea in cui i livelli plasmatici massimi hanno raggiunto circa 150 volte quelli nell'uomo per via orale.

Nei conigli è stata osservata embriofetaleità, senza marcati difetti teratogenetici. La rilevanza di queste osservazioni per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

Film di rivestimento

Titanio diossido E171, polidestrosio E1200, ipromellosa E464, Glicerolo triacetato E1518, Macrogol 8000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio in scatole di cartone, contenenti 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20 e 24* compresse o blister in confezione a dose singola da 4 x 1 compresse.

* Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

Il blister può contenere alveoli di supporto di forma triangolare vuoti che non contengono compresse. Solo gli alveoli di blister rotondi contengono compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039384108 “100mg compresse rivestite con film” 2 compresse in blister
039384110 “100mg compresse rivestite con film” 3 compresse in blister
039384122 “100mg compresse rivestite con film” 4 compresse in blister
039384134 “100mg compresse rivestite con film” 6 compresse in blister
039384146 “100mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister
039384159 “100mg compresse rivestite con film” 12 compresse in blister
039384161 “100mg compresse rivestite con film” 18 compresse in blister
039384173 “100mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister
039384185 “100mg compresse rivestite con film” 24 compresse in blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO