

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IGROTON 25 mg compresse

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Una compressa contiene: clortalidone mg 25

Per gli eccipienti vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse (con tacca di prerottura su un lato)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa: come monoterapia o in associazione con altri farmaci antipertensivi.

Edema conseguente a insufficienza cardiaca, insufficienza renale o epatica lieve o moderata; edema premestruale e forme idiopatiche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come per tutti i diuretici, la terapia deve essere iniziata con la dose più bassa possibile. Il dosaggio deve essere individualizzato sulla base del quadro clinico e della risposta del singolo paziente.

Ipertensione

L'intervallo della dose clinicamente utile è 12,5-50 mg/giorno. Le dosi iniziali raccomandate sono 12,5 o 25 mg/giorno, quest'ultima è sufficiente a produrre nella maggior parte dei pazienti l'effetto ipotensivo massimo. Per una data dose, l'effetto completo viene raggiunto dopo 3-4 settimane. Se la diminuzione della pressione arteriosa è inadeguata con 25 o 50 mg/giorno, si raccomanda un trattamento di associazione con altri farmaci antipertensivi (per esempio betabloccanti, ACE inibitori, reserpina) (vedere paragrafo 4.4).

Edema di origine specifica (vedere Indicazioni)

Il dosaggio efficace più basso deve essere individualizzato e somministrato solo per periodi limitati. Si raccomanda che la dose non ecceda i 50 mg/giorno.

Anziani

Nei pazienti anziani è raccomandata la dose standard efficace più bassa di Igroton (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti anziani l'eliminazione del clortalidone avviene più lentamente rispetto a quanto succede nei giovani adulti sani, sebbene l'assorbimento sia lo stesso. Pertanto i pazienti anziani in trattamento con clortalidone devono essere strettamente monitorati.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale lieve è raccomandata la dose standard efficace più bassa di Igroton (vedere paragrafo 5.2).

Igroton e i diuretici tiazidici perdono il loro effetto diuretico se la clearance della

creatinina è <30 mL/min.

Modo di somministrazione

Quando una singola dose viene prescritta per essere assunta quotidianamente o a giorni alterni, questa deve essere assunta preferibilmente al mattino, durante la colazione.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati sulfamidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anuria; grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) e grave insufficienza epatica.

Ipotassiemia refrattaria o condizioni che comportano un'aumentata perdita di potassio, iponatremia ed ipercalcemia.

Iperuricemia sintomatica (anamnesi di gotta o calcoli da acido urico). Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze

Igroton deve essere usato con cautela in pazienti con alterata funzionalità epatica o malattia epatica progressiva poiché modifiche minori nei liquidi e nel bilancio elettrolitico dovute ai diuretici tiazidici possono precipitare il coma epatico, specialmente in pazienti con cirrosi epatica (vedere paragrafo 4.3).

Igroton deve essere utilizzato con cautela in pazienti con grave malattia renale. In tali pazienti i diuretici tiazidici possono far precipitare l'azotemia e gli effetti sulla somministrazione ripetuta possono essere cumulativi (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni

Elettroliti

Il trattamento con diuretici tiazidici è stato associato a disturbi degli elettroliti come ipopotassiemia, ipomagnesiemia, ipercalcemia e iponatremia. L'ipopotassiemia può sensibilizzare il cuore o aumentare enormemente la sua risposta agli effetti tossici della digitale.

Come tutti i diuretici tiazidici, l'escrezione del potassio indotta da Igroton è dose dipendente e varia di entità da un soggetto all'altro. Con 25-50 mg/giorno la diminuzione delle concentrazioni sieriche di potassio è in media pari a 0,5 mmol/l.

In caso di trattamento cronico, le concentrazioni sieriche di potassio devono essere monitorate all'inizio della terapia e poi dopo 3-4 settimane. In seguito i controlli devono essere effettuati ogni 4-6 mesi – se il bilancio elettrolitico del potassio non è influenzato da fattori addizionali (es. vomito, diarrea, modifica della funzione renale etc). Se necessario Igroton può essere associato a una terapia orale di supplementazione potassica o a un diuretico risparmiatore di potassio (es. triamterene). In caso di associazioni i livelli sierici di potassio devono essere monitorati. Nel caso in cui l'ipopotassiemia sia accompagnata da segni clinici (es. debolezza muscolare, paresi, ed alterazioni dell'ECG), Igroton deve essere sospeso.

In pazienti già in terapia con ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II, l'associazione tra Igroton e sali di potassio o diuretici risparmiatori di potassio deve essere evitata.

Il monitoraggio degli elettroliti sierici è particolarmente indicato nei pazienti anziani, nei pazienti con ascite causata da cirrosi epatica e nei pazienti con edema dovuto a sindrome nefrotica. Nel caso si verifichi quest'ultima condizione Igroton deve essere utilizzato solo sotto stretto monitoraggio in pazienti normokaliemici senza segni di deplezione del volume.

Effetti metabolici

Igroton può aumentare i livelli sierici di acido urico, tuttavia attacchi di gotta si verificano raramente durante il trattamento cronico.

Sebbene la tolleranza al glucosio possa essere influenzata negativamente, il diabete mellito si verifica molto raramente durante il trattamento.

In pazienti in trattamento a lungo termine con diuretici tiazidici o simil-tiazidici sono stati segnalati piccoli aumenti e parzialmente reversibili delle concentrazioni plasmatiche del colesterolo totale, dei trigliceridi, o delle lipoproteine a bassa densità. La rilevanza clinica di questi risultati è oggetto di discussione.

Igroton non deve essere utilizzato come farmaco di prima scelta nel trattamento a lungo termine di pazienti con diabete mellito manifesto o in soggetti in trattamento per l'ipercolesterolemia (dieta o terapia combinata).

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

Igroton è stato associato ad una reazione idiosincrasica che causa miopia transitoria acuta e glaucoma ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e di solito si verificano entro poche ore fino a diverse settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista.

Il trattamento di prima linea è l'interruzione della terapia con Igroton il più rapidamente possibile. Se la pressione oculare resta non controllata può essere necessario prendere in considerazione un tempestivo trattamento medico o chirurgico. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo chiuso possono includere una storia di allergie alle sulfonamidi o alla penicillina.

Altri effetti

L'effetto antipertensivo degli ACE inibitori o degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è potenziato da agenti che aumentano l'attività della renina circolante (diuretici). Si raccomanda di ridurre il dosaggio del diuretico o di sospenderlo per 2-3 giorni e/o di iniziare la terapia con ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II con una dose iniziale bassa (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento con tiazidi può riattivarsi il lupus eritematoso.

Per chi svolge attività sportiva: il principio attivo contenuto in questa preparazione è incluso nella lista delle sostanze vietate per doping

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione di clortalidone può influenzare l'azione dei seguenti farmaci:

Sali di litio: i farmaci diuretici possono ridurre l'escrezione di litio e aumentarne quindi i livelli plasmatici. Poiché i diuretici aumentano i livelli ematici di litio,

questi devono essere controllati nei pazienti in terapia con litio e clortalidone. Dove il litio ha indotto poliuria, i diuretici possono esplicare un effetto antidiuretico paradossale.

Bloccanti neuromuscolari derivati dal curaro: l'ipopotassiemia indotta dai diuretici potenzia l'azione di blocco neuromuscolare dei derivati del curaro

Antipertensivi: l'effetto dei farmaci antipertensivi può essere potenziato dai diuretici (per esempio guanetidina, metildopa, betabloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, inibitori dell'ACE, antagonisti del recettore dell'angiotensina II).

Antidiabetici: potrebbe essere necessario riadeguare la dose di insulina e di antidiabetici orali a causa del rischio di riduzione dell'effetto ipoglicemizzante, dovuto alla possibile riduzione del rilascio di insulina dal pancreas a causa dell'effetto ipopotassiemico.

Digitale: l'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia dovute ai diuretici tiazidici possono favorire la comparsa di aritmie cardiache indotte da digitale (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Allopurinolo: la somministrazione concomitante di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Amantadina: la somministrazione concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio che si verifichino eventi avversi causati da amantadina.

Diazossido: la somministrazione concomitante di diuretici tiazidici può accrescere l'effetto iperglicemizzante del diazossido.

Agenti citotossici: la somministrazione concomitante di diuretici tiazidici può ridurre l'escrezione renale di agenti citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

Vitamina D o con sali di calcio: la somministrazione di diuretici tiazidici con Vitamina D o con sali di calcio può potenziare l'aumento dei livelli di calcio nel siero a causa dell'inibizione dell'escrezione urinaria.

L'azione del clortalidone può essere influenzata dalla somministrazione dei seguenti farmaci:

Corticosteroidi, ACTH, β_2 agonisti, amfotericina e carbenoxolone: l'effetto ipopotassiemico dei diuretici può essere aumentato da corticosteroidi, ACTH, β_2 agonisti, amfotericina e carbenoxolone con il rischio di manifestazione di disturbi cardiaci e/o muscolari.

Antinfiammatori non steroidei: la concomitante somministrazione di alcuni antinfiammatori non steroidei (per esempio indometacina) può ridurre l'attività diuretica e antipertensiva dei diuretici; si sono verificati casi isolati di deterioramento della funzione renale in pazienti predisposti.

Agenti anticolinergici: la biodisponibilità di diuretici tipo tiazidici può essere aumentata da agenti anticolinergici (es. atropina, biperidene), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di

svuotamento dello stomaco.

Resine a scambio anionico: l'assorbimento dei diuretici tiazidici può essere compromesso in presenza di resine a scambio anionico come la colestiramina. Può essere attesa una diminuzione dell'effetto farmacologico.

Ciclosporina: il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze tipo gotta.

Alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi: la somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi può potenziare l'ipotensione ortostatica.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Clortalidone è controindicato nell'ipertensione gestazionale.

Igroton, come altri diuretici, può ridurre l'irrorazione sanguigna della placenta.

I diuretici tiazidici e ad essi correlati entrano nella circolazione fetale e possono causare disturbi del quadro elettrolitico plasmatico. In seguito a somministrazione di diuretici tiazidici e diuretici ad essi correlati sono stati riportati casi di trombocitopenia neonatale.

Allattamento

Poiché il clortalidone passa nel latte materno, durante l'allattamento si deve evitare la terapia.

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

Igroton, specialmente all'inizio del trattamento, può peggiorare la capacità di reazione del paziente, ad esempio quando si guida o si utilizzano macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse al farmaco che derivano da diverse fonti, tra cui l'esperienza post-marketing con Igroton, sono elencate per classe sistemica organica MedDRA. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, per prime le reazioni più frequenti. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli effetti indesiderati sono suddivisi secondo la seguente classificazione:

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.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi ed eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario

Non noti: reazioni allergiche (rash, edema del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comuni: ipopotassiemia, iperuricemia ed aumento della lipidemia.

Comuni: iponatremia, ipomagnesiemia e iperglicemia.

Rari: ipercalcemia, glicosuria, inadeguato controllo del diabete mellito e gotta.

Molto rari: alcalosi ipocloremica.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: vertigini.

Rari: parestesie, cefalea.

Patologie dell'occhio

Rari: disturbi della vista.

Non noti: miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso.

Patologie cardiache

Rari: aritmie cardiache.

Patologie vascolari

Comuni: ipotensione ortostatica

Molto rari: vasculiti.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto rari: edema polmonare idiosincratice.

Patologie gastrointestinali

Comuni: disturbi addominali, anoressia.

Rari: nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, costipazione.

Molto rari: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Rari: colestasi intraepatica, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: orticaria, eruzione cutanea.

Rari: reazione di fotosensibilizzazione.

Patologie renali e urinarie

Molto rari: nefriti tubulointerstiziali

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comuni: disfunzioni erettile.

Segnalazione degli effetti indesiderati

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-

avversa.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Nell'avvelenamento dovuto a sovradosaggio si possono manifestare: vertigini, nausea, sonnolenza, ipovolemia, ipotensione e disturbi elettrolitici associati ad aritmie cardiache e spasmi muscolari.

Trattamento

Induzione di vomito o lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo nel caso in cui il paziente sia cosciente. Può essere richiesta una integrazione di plasma artificiale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Diuretici ad azione diuretica minore, escluse le tiazidi - Sulfonamidi, non associate.

Codice ATC: C03BA04

Il clortalidone, la sostanza attiva di Igroton, è un diuretico benzotiazidico chimicamente e farmacologicamente correlato ai diuretici tiazidici con una lunga durata d'azione.

Meccanismo d'azione

Agisce primariamente a livello del tubulo distale renale (primo tratto convoluto), inibendo il riassorbimento di NaCl⁻ (antagonizzando il cotrasporto Na⁺-Cl⁻) e promuovendo il riassorbimento del Ca⁺⁺ (attraverso un meccanismo sconosciuto). L'accresciuto passaggio di Na⁺ e acqua a livello del tratto corticale del tubulo collettore e/o l'aumentata velocità di flusso producono un aumento della secrezione e dell'escrezione di K⁺ e H⁺. In persone con funzionalità renale normale, la diuresi è indotta in seguito alla somministrazione di 12.5 mg di Igroton. Il relativo aumento dell'escrezione urinaria di sodio e cloruro e l'accrescimento meno marcato di potassio nelle urine sono dose dipendenti e si manifestano sia in pazienti normali che in pazienti edematosi. L'effetto diuretico si manifesta in 2-3 ore, raggiunge il massimo dopo 4-24 ore e può persistere per 2-3 giorni.

La diuresi indotta dai diuretici tiazidici inizialmente comporta una diminuzione del volume plasmatico, della gittata cardiaca e della pressione sistemica. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone può attivarsi.

In soggetti ipertesi il clortalidone può ridurre moderatamente la pressione. In caso di somministrazione continua, l'effetto ipotensivo viene mantenuto, presumibilmente a causa della caduta delle resistenze periferiche; la gittata cardiaca ritorna ai valori che aveva prima del trattamento, il volume plasmatico rimane in qualche modo ridotto e l'attività della renina circolante può essere aumentata.

In seguito a somministrazione cronica, l'effetto antipertensivo di Igroton è dose dipendente per dosi tra 12.5 e 50 mg/giorno. Aumentando la dose oltre i 50 mg, aumentano le complicanze metaboliche ed è raro che ci sia un benefico effetto terapeutico.

Come con altri diuretici, quando Igroton è somministrato in monoterapia, il controllo della pressione è raggiunto nella metà dei pazienti con ipertensione da lieve a moderata. In generale, pazienti anziani e neri rispondono bene ai diuretici somministrati come trattamento principale. Studi clinici randomizzati negli anziani

hanno dimostrato che il trattamento dell'ipertensione o dell'ipertensione sistolica predominante in pazienti più anziani con basse dosi di diuretici tiazidici, incluso clortalidone, riduce la morbilità e la mortalità cerebrovascolare (infarto), di origine coronarica e cardiovascolare totale.

Il trattamento in associazione con altri antipertensivi potenzia gli effetti sulla diminuzione della pressione. In una grande porzione di pazienti che non rispondono adeguatamente alla monoterapia, si può di conseguenza raggiungere un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

Poiché i diuretici tiazidici incluso Igroton riducono l'escrezione di Ca^{++} , sono stati impiegati per prevenire la formazione di calcoli ricorrenti a livello renale di ossalato di calcio. Inoltre in donne anziane si è avuta una riduzione della perdita della massa ossea. E' stato verificato che i diuretici tiazidici sono utili nel diabete insipido nefrogenico. Il meccanismo d'azione non è stato chiarito.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di una dose orale di 50 mg è del 64%.

I picchi di concentrazione plasmatica vengono raggiunti circa 8-12 ore dopo la somministrazione. Per dosi di 25 e 50 mg, i valori medi di C_{max} sono pari rispettivamente a 1.5 $\mu\text{g/ml}$ (4.4 $\mu\text{mol/l}$) e 3.2 $\mu\text{g/mL}$ (9.4 $\mu\text{mol/l}$). Per dosi fino a 100 mg c'è un aumento proporzionale nella AUC. In seguito a somministrazioni ripetute giornaliere di 50 mg, le concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario di 7.2 $\mu\text{g/ml}$ (21.2 $\mu\text{mol/l}$), misurate al termine delle 24 ore di intervallo di dosaggio, sono raggiunte dopo 1-2 settimane.

Distribuzione

A causa dell'elevato accumulo negli eritrociti e del legame alle proteine plasmatiche, vi è nel sangue solo una piccola frazione di clortalidone libero. Possedendo un alto grado di affinità di legame all'anidrasi carbonica degli eritrociti, durante il trattamento con dosi da 50 mg viene rintracciato nel plasma allo stato stazionario solo circa 1.4% della quantità totale di clortalidone. In vitro, il legame alle proteine plasmatiche del clortalidone è pari a circa il 76% e la maggior parte è legata all'albumina.

Il clortalidone attraversa la placenta e passa nel latte materno. Nelle madri a cui sono stati somministrati 50 mg di clortalidone al giorno prima e dopo il parto, i livelli di clortalidone nell'intero sangue fetale erano pari a circa il 15% di quelli trovati nel sangue materno. Le concentrazioni di clortalidone nel liquido amniotico e nel latte materno erano approssimativamente il 4% di quelle nel sangue materno.

Biotrasformazione

Il metabolismo e l'escrezione epatica attraverso la bile rappresentano una via minore di eliminazione. Entro 120 ore, circa il 70% della dose viene escreta nelle urine e nelle feci, soprattutto in forma immodificata.

Eliminazione

Il clortalidone è eliminato dall'intero circolo ematico e plasmatico con un'emivita di eliminazione di circa 50 ore. L'emivita di eliminazione risulta inalterata dopo somministrazione cronica. La maggior parte della dose assorbita di clortalidone viene escreta attraverso il rene, con una clearance plasmatica renale media di 60 mL/min.

Compromissione renale

Modifiche della funzionalità renale non alterano la farmacocinetica del clortalidone, essendo molto presumibilmente l'affinità del farmaco all'anidasi carbonica degli eritrociti il fattore limitante la velocità di eliminazione del farmaco dal sangue o dal plasma. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con funzionalità renale alterata.

Anziani

Nei pazienti anziani l'eliminazione del clortalidone avviene più lentamente che nei soggetti adulti giovani sani, sebbene l'assorbimento sia lo stesso. Pertanto, è indicato uno stretto controllo medico dei pazienti anziani in trattamento con clortalidone.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Studi di teratogenesi in topi, ratti, criceti e conigli non hanno evidenziato un potenziale teratogeno a multipli della dose clinica (fino a 500 volte la dose clinica). Un aumento del numero di riassorbimenti è stato osservato in uno studio nei topi con una dose corrispondente a 50 volte la dose clinica. Tuttavia, questo non è stato osservato in altri 3 studi nei topi allo stesso livello di dose. L'aumento della tossicità embrio-fetale in presenza di tossicità materna è stata osservata in uno studio nei ratti a partire da un livello di dose pari a 19 volte la dose clinica. Tuttavia, risultati simili non sono stati riportati in altri studi condotti nei ratti.

Mutagenesi

Gli esperimenti sull'induzione delle mutazioni geniche nei batteri o nelle cellule dei mammiferi in coltura hanno dato risultati negativi. A dosaggi altamente citotossici vengono indotte aberrazioni cromosomiche in colture di cellule ovariche di criceto. Tuttavia, esperimenti condotti sulla capacità di induzione di autoriparazione del DNA in epatociti di ratto o in micronuclei del midollo osseo di topo o nel fegato di ratto non hanno rivelato alcuna evidenza circa l'induzione di danno cromosomico. Pertanto si ritiene che i risultati delle analisi sulle cellule ovariche di criceto derivino da considerazioni relative alla citotossicità piuttosto che alla genotossicità.

Carcinogenesi

Col clortalidone non sono stati condotti studi di carcinogenesi a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina; magnesio stearato; silice colloidale anidra; carmellosa sodica; ferro ossido rosso; ferro ossido giallo.

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC atossico

Astuccio 30 compresse 25 mg

6.6. Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amdipharm Ltd

3 Burlington road, Dublino 4 Temple Chambers – Irlanda

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 016861015

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Autorizzazione: 29/7/1981; rinnovo: 30/11/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del