

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NAVIZAN 2 mg compresse
NAVIZAN 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di tizanidina (come tizanidina cloridrato)
Ogni compressa contiene 4 mg di tizanidina (come tizanidina cloridrato)

Eccipienti con effetti noti: lattosio in forma di lattosio anidro, 47,21 mg per compressa
Eccipienti con effetti noti: lattosio in forma di lattosio anidro, 94,42 mg per compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianco-biancastre, ovali, piatte, con bordo smussato, con inciso "R179" su di un lato e divise in due da un'incisione sull'altro lato.

Compresse bianco-biancastre, ovali, piatte, con bordo smussato, con inciso "R180" su di un lato e divise in quattro da un'incisione sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Tizanidina è indicata negli adulti per il trattamento di stati spastici associati alla sclerosi multipla o a lesioni o malattie della colonna vertebrale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'effetto della tizanidina sulla spasticità è massimo entro 2 – 3 ore dalla somministrazione ed ha una durata d'azione relativamente breve. I tempi e la frequenza di somministrazione devono pertanto essere adattati individualmente e tizanidina deve essere somministrata in dosi suddivise fino a 3 – 4 volte al giorno, a seconda delle necessità del paziente. Vi è una notevole variabilità nella risposta tra pazienti, pertanto è necessario un accurato aggiustamento della dose. Si deve prestare attenzione a non superare la dose che produce l'effetto terapeutico desiderato. Abitualmente si inizia con una dose singola di 2 mg aumentandola con incrementi di 2 mg ad intervalli di non meno di mezza settimana.

La dose totale giornaliera non deve superare i 36 mg, anche se di solito non è necessario superare 24 mg/die. Effetti farmacologici secondari (vedere paragrafo 4.8) possono comparire a dosi terapeutiche ma possono essere minimizzati da un lento aggiustamento della dose, in modo che nella grande maggioranza dei pazienti non costituisce un fattore limitante.

Anziani

L'esperienza negli anziani è limitata e l'uso di Tizanidina non è raccomandato a meno che il beneficio del trattamento superi chiaramente il rischio. I dati di farmacocinetica suggeriscono che la clearance renale negli anziani può diminuire fino a 3 volte.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 25 ml/min) il trattamento deve iniziare con 2 mg una volta al giorno per raggiungere la dose efficace con aggiustamenti lenti. Gli aumenti di dosaggio devono basarsi su incrementi di non più di 2 mg, secondo la tollerabilità e l'efficacia. Si consiglia di aumentare lentamente la dose unica giornaliera prima di aumentare la frequenza delle somministrazioni. In questi pazienti la funzionalità renale deve essere monitorata adeguatamente.

Pazienti con compromissione epatica

Tizanidina è controindicata nei pazienti con compromissione significativa della funzionalità epatica. Tizanidina non deve essere usata in pazienti con insufficienza epatica moderata, a meno che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio per il paziente. Iniziare qualsiasi trattamento con la dose minima e poi aumentare il dosaggio con attenzione e in base alla tollerabilità del paziente.

Popolazione pediatrica

L'esperienza con Tizanidina in pazienti minori di 18 anni è limitata. L'uso di tizanidina non è raccomandato nei bambini.

Modo di somministrazione

Somministrazione per via orale

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso di tizanidina in pazienti con compromissione significativa della funzionalità epatica è controindicata, perché tizanidina viene ampiamente metabolizzata nel fegato (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di tizanidina con potenti inibitori del CYP1A2 (come fluvoxamina o ciprofloxacina), è controindicato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso concomitante di tizanidina con inibitori del CYP1A2 non è raccomandato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Durante il trattamento con tizanidina si può avere ipotensione (vedere paragrafo 4.8) e anche come risultato di interazione tra farmaci con gli inibitori del CYP1A2 e/o con farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5). Sono state osservate gravi manifestazioni di ipotensione quali perdita di coscienza e collasso cardiocircolatorio.

Dopo la sospensione improvvisa del trattamento con Tizanidina sono state osservate ipertensione di rimbalzo e tachicardia, nei casi in cui sia stata usata cronicamente, e/o a dosaggi giornalieri elevati e/o in associazione ad altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5). In casi estremi, l'ipertensione di rimbalzo può condurre a eventi cerebrovascolari. La tizanidina non deve essere sospesa all'improvviso, ma gradualmente e con regolari controlli pressori.

Insufficienza renale

I pazienti con insufficienza renale possono richiedere dosaggi più bassi e, pertanto, deve essere usata cautela quando si usa tizanidina in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2)

Disturbi epatici

Sono state riportate disfunzioni epatiche in associazione con Tizanidina. Si raccomanda di monitorare i test di funzionalità epatica mensilmente per i primi 4 mesi di trattamento in tutti i pazienti e in quelli che presentano sintomi clinici che suggeriscono una disfunzione epatica, come nausea inspiegabile, anoressia o stanchezza. Il trattamento con tizanidina deve essere sospeso se i livelli sierici delle transaminasi sierica glutammico-piruvica (SGPT) e/o della transaminasi sierica glutamico-ossalacetica (SGOT) sono costantemente superiori a 3 volte il valore massimo normale.

Popolazione pediatrica
Tizanidina deve essere tenuto fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Eccipienti

Navizan compresse contiene lattosio. Questo medicinale non è raccomandato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di severa deficienza della lattasi o di malassorbimento del glucosio-galattosio.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tizanidina è metabolizzata quasi esclusivamente dal citocromo P450 isoenzima CYP1A2. La co-somministrazione di farmaci noti per inibire o indurre l'attività del CYP1A2 può aumentare i livelli plasmatici di tizanidina.

Interazioni osservate che determinano una controindicazione

L'uso concomitante di tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacina, entrambi potenti inibitori del CYP1A2, è controindicato. L'uso concomitante di tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacina ha portato ad un aumento dell'AUC della tizanidina rispettivamente di 33 volte e 10 volte. Un'ipotensione clinicamente significativa e prolungata può causare sonnolenza, capogiri e diminuzione della performance psicomotoria (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Interazioni osservate che non raccomandano un uso concomitante

La co-somministrazione di tizanidina con altri inibitori del CYP1A2 come alcuni antiaritmici (amiodarone, mexiletina, propafenone), cimetidina, alcuni fluorochinoloni (enoxacina, norfloxacina,) e ticlopidina, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

L'aumento dei livelli plasmatici di tizanidina può comportare sintomi da sovradosaggio, come il prolungamento del QT(c) (vedere paragrafo 4.9).

L'uso concomitante di tizanidina (a dosi elevate) con altri prodotti che possono prolungare il QT (c), (per es. amitriptilina e azitromicina) non è raccomandato.

A causa dei loro potenziali effetti additivi ipotensivi, non è raccomandato l'uso concomitante di tizanidina con altri alfa-2 agonisti adrenergici (quali clonidina)

Contraccettivi orali

I dati di farmacocinetica a seguito di dosi singole e multiple di tizanidina suggeriscono che la clearance di tizanidina si riduca di circa il 50% in donne che assumono contemporaneamente contraccettivi orali. Benché non sia stato condotto alcuno studio specifico di farmacocinetica per investigare una potenziale interazione tra contraccettivi orali e tizanidina, la possibilità di una risposta clinica e/o di eventi avversi a basse dosi di tizanidina deve essere tenuta presente quando si prescrive tizanidina ad una paziente che assume pillole contraccettive. Negli studi clinici non sono state riportate interazioni tra farmaci clinicamente significative.

Interazioni da tenere in considerazione

Rifampicina

La somministrazione concomitante di Tizanidina e rifampicina determina una diminuzione del 50% delle concentrazioni di tizanidina. Pertanto durante il trattamento con rifampicina l'effetto terapeutico di Tizanidina può essere ridotto, effetto che in alcuni pazienti può essere di significato clinico. Deve essere evitata la somministrazione concomitante a lungo termine e, nel caso sia presa in considerazione, può essere necessario un attento aggiustamento della dose (aumento).

Fumo di sigaretta

L'esposizione agli idrocarburi policiclici aromatici del fumo di sigaretta porta alla induzione del CYP1A2.

La somministrazione di Tizanidina in fumatori maschi (>10 sigarette al giorno) determina una diminuzione del 30% circa dell'esposizione sistemica alla tizanidina. La terapia a lungo termine con Tizanidina in forti fumatori maschi può richiedere dosi maggiori rispetto alle dosi medie.

Antiipertensivi

Tizanidina può indurre ipotensione (vedere paragrafo 4.4) e potenziare l'effetto dei farmaci ipotensivanti, inclusi i diuretici. Pertanto bisogna usare cautela nei pazienti in trattamento ipotensivante.

Alcool

Durante la terapia con Tizanidina, il consumo di alcool deve essere ridotto al minimo o evitato in quanto può aumentare potenziali eventi avversi (ad es. sedazione e ipotensione). Tizanidina può aumentare l'effetto depressivo dell'alcool sul sistema nervoso centrale.

Si deve usare cautela anche quando tizanidina viene somministrata con farmaci beta-bloccanti o digossina, poiché l'associazione può potenziare l'ipotensione o la bradicardia.

Si deve usare cautela nell'uso concomitante di tizanidina con farmaci sedativi inclusi ipnotici (es. benzodiazepine), antistaminici (es. clorfenamina) e baclofen a causa del possibile potenziamento dell'effetto sedativo di tizanidina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono o sono in quantità limitata i dati sull'uso di Tizanidina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tizanidina non è raccomandata durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi.

Allattamento

Piccole quantità di tizanidina sono escrete nel latte di ratto (vedere paragrafo 5.3). Poiché non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, tizanidina non deve essere usata durante l'allattamento.

Fertilità

Studi su animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità alle dosi di 10 mg/kg/die e 3 mg/kg/die in ratti maschi e femmine, rispettivamente (vedere paragrafo 5.3).

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

I pazienti che presentano visione offuscata, sonnolenza, stanchezza o qualunque altro sintomo di ipotensione, devono essere sconsigliati dall'esercitare attività che richiedono un elevato grado di vigilanza come guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la frequenza, riportando per prima la più frequente, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), incluse segnalazioni isolate, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Reazioni di ipersensibilità, inclusi prurito e rash
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia, disturbi del sonno
Non nota	Allucinazione ¹ , stato confusionale, disartria

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Sonnolenza, capogiri
Non nota	Convulsioni, vertigine
Patologie dell'occhio	
Non nota	Visione offuscata
Patologie cardiache	
Non comune	Bradocardia
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione
Non nota	Sincope
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Patologie gastrointestinali, bocca secca
Comune	Nausea
Non nota	Dolore addominale, vomito
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Prurito, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Debolezza muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Affaticamento
Non nota	Astenia, sindrome da astinenza
Esami diagnostici	
Comune	Aumento delle transaminasi ²

¹ Le allucinazioni sono auto-limitanti, senza evidenza di psicosi, e si sono sempre verificate in pazienti che assumevano contemporaneamente farmaci potenzialmente allucinogeni come ad esempio, antidepressivi.

² Si sono verificati aumenti delle transaminasi sieriche epatiche che sono reversibili alla sospensione del trattamento.

A dosi basse, sono stati segnalati sonnolenza, affaticamento, capogiri, bocca secca, diminuzione della pressione sanguigna, nausea, patologie gastrointestinali e aumento delle transaminasi, generalmente come eventi lievi e passeggeri.

Alle dosi più alte, gli eventi riportati per le dosi basse, sono più frequenti e più pronunciati, ma raramente abbastanza gravi da richiedere la sospensione del trattamento.

L'ipertensione di rimbalzo da sospensione della terapia può condurre, in casi gravi a eventi cerebrovascolari.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza clinica è limitata. In un caso di un adulto che aveva ingerito 400 mg di tizanidina, la guarigione è avvenuta senza problemi. Il paziente è stato trattato con mannitolo e furosemide.

Sintomi:

Nausea, vomito, ipotensione, prolungamento del QT(c), capogiro, miosi, difficoltà respiratoria, coma, irrequietezza, sonnolenza.

Trattamento.

Sono indicate misure generali di supporto e deve essere fatto un tentativo di rimuovere la sostanza ingerita dal tubo gastrointestinale mediante lavanda gastrica o carbone attivo. Ci si aspetta che la diuresi forzata acceleri l'eliminazione di tizanidina. Ulteriori trattamenti devono essere sintomatici. Il paziente deve essere ben idratato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: agenti miorilassanti ad azione centrale, altri miorilassanti ad azione centrale, codice ATC: M03BX02.

Tizanidina è un agonista dei recettori alfa₂-adrenergici nel sistema nervoso centrale a livelli sopra-spinale e spinale. Questo affetto determina un'inibizione dell'attività spinale polisinfaptica riflessa. Tizanidina non ha effetto diretto su muscoli scheletrici, giunzioni neuromuscolari o riflessi monosinfaptici spinali.

Nell'uomo, tizanidina riduce il tono muscolare patologicamente aumentato, inclusa la resistenza ai movimenti passivi ed allevia gli spasmi dolorosi e i cloni.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Tizanidina viene assorbita rapidamente, raggiungendo concentrazioni plasmatiche di picco in circa 1 ora. Tizanidina è legata alle proteine plasmatiche solo per il 30% ed in studi sugli animali ha mostrato di superare facilmente la barriera emato-encefalica. Il volume medio di distribuzione allo steady-state (V_{ss}) in seguito a amministrazione e.v. è di 2,6 L / kg (CV 21%). Benché tizanidina sia assorbita facilmente, il metabolismo di primo passaggio limita la biodisponibilità al 34% di una dose per via endovenosa. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di Tizanidina è 12,3 ng / mL (coefficiente di variazione, CV, 56%) e 15,6 ng / mL (CV 60%) dopo somministrazione singola e ripetuta di 4 mg, rispettivamente.

L'ingestione concomitante di cibo non ha influenza sul profilo farmacocinetico delle compresse di tizanidina (sommministrata come compresse da 4 mg). Sebbene il valore di C_{max} sia di circa 1/3 superiore dopo la somministrazione della compressa in condizioni di stomaco pieno, non si ritiene abbia rilevanza clinica, così come non è significativo l'effetto sull'entità di assorbimento (AUC).

Biotrasformazione ed eliminazione

Tizanidina è metabolizzata rapidamente e in larga misura (95% circa) a livello epatico e il modello di biotrasformazione negli animali e nell'uomo è qualitativamente simile. Tizanidina, in vitro, risulta

principalmente metabolizzata dal citocromo p450 1A2. I metaboliti sono escreti principalmente per via renale (circa il 70% della dose somministrata e sembrano essere praticamente inattivi). L'escrezione renale (determinata dal recupero percentuale nelle urine della quantità totale di radioattività somministrata) è pari a circa il 53% dopo una singola dose di 5 mg e al 66% dopo la somministrazione di 4 mg tre volte al giorno. L'emivita di tizanidina dal plasma è di 2-4 ore.

Linearità/non linearità

La tizanidina ha una farmacocinetica lineare nel range di dosi comprese tra 1 e 20 mg.

Caratteristiche in particolari popolazioni di pazienti

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 25 ml/min) i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime sono risultati doppi rispetto a quelli riscontrati nei volontari sani; l'emivita di eliminazione è risultata prolungata fino a circa 14 ore, con conseguente marcato aumento (circa 6 volte) del valore della AUC (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici in questa popolazione. Poiché la tizanidina è in larga misura metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP1A2, la compromissione epatica può aumentarne l'esposizione sistemica. Tizanidina è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione anziana

I dati farmacocinetici in questa popolazione sono limitati.

Sesso ed etnia

Il sesso non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica della tizanidina. Non è stato studiato l'impatto della sensibilità etnica e della razza sulla farmacocinetica della tizanidina.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Tizanidina possiede un basso livello di tossicità acuta. Segni di sovradosaggio sono stati osservati dopo dosi singole > 40 mg/kg negli animali e sono correlati all'azione farmacologica del medicinale.

Tossicità a dosi ripetute

Gli effetti tossici di tizanidina sono principalmente dovuti alla sua azione farmacologica. A dosi di 24 e 40 mg/kg/die in studi sub-cronici nei roditori, l'effetto alfa₂-agonista porta ad una stimolazione del sistema nervoso centrale, ad es. eccitazione motoria, aggressività, tremore e convulsioni.

Segni correlati a rilassamento muscolare mediato a livello centrale, ad es. sedazione ed atassia, sono stati osservati frequentemente ai livelli inferiori di dose negli studi di tossicità sub-cronica e cronica orale nei cani. Tali segni, correlati all'attività miotonolitica del farmaco, sono stati osservati a dosi di 1-4 mg/kg/die in uno studio di 13 settimane nel cane e di 1,5 mg/kg/die in uno studio di 52 settimane nel cane.

Prolungamento dell'intervallo QT e bradicardia sono stati osservati in studi di tossicità cronica nei cani a dosi di 1,0 mg/kg/die ed oltre.

Lievi aumenti delle transaminasi sieriche sono stati osservati in diversi studi di tossicità ai livelli di dose più alta. Questi non erano sempre associati ad alterazioni istopatologiche nel fegato.

Mutagenesi

Vari test *in vitro* ed *in vivo*, non hanno prodotto evidenza di un potenziale mutageno di tizanidina.

Carcinogenesi

Nessuna evidenza di carcinogenesi è stata dimostrata in due studi a lungo termine nel topo (78 settimane) e nel ratto (104 settimane) a livelli di dose fino a 9 mg/kg/die nel ratto e fino a 16 mg/kg/die nel topo. A questi livelli di dose, corrispondenti alla massima dose tollerata, sulla base della riduzione

della velocità di sviluppo, non si sono osservate patologie neoplastiche o pre-neoplastiche attribuibili al trattamento.

Tossicità riproduttiva

Studi sulla riproduzione condotti nel ratto alla dose di 3 mg/kg/die e nel coniglio alla dose di 30 mg/kg/die di tizanidina, non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Dosi di 10 e 30 mg/kg/die hanno aumentato durata della gestazione e distocia nelle femmine di ratto. Si è osservato un aumento della perdita dei feti e dei cuccioli e si è verificato ritardo nello sviluppo (evidenziato dalla riduzione del peso corporeo fetale e ritardata ossificazione dello scheletro). A queste dosi le madri mostravano marcati segni di rilassamento muscolare e sedazione.

Non si è osservata riduzione della fertilità nei ratti maschi alla dose di 10 mg/kg/die e nelle femmine di ratto alla dose di 3 mg / kg / giorno. La fertilità è stata ridotta in ratti maschi trattati con 30 mg/kg/die (totalmente reversibili dopo un periodo di recupero di 2 settimane) e nei ratti femmina con 10 mg / kg / die. A queste dosi, sono stati osservati effetti comportamentali materni e segni clinici tra cui marcata sedazione, perdita di peso, e atassia.

E' noto che tizanidina e/o i suoi metaboliti passano nel latte dei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro,
cellulosa microcristallina,
silice colloidale anidra,
acido stearico.

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30° C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC – Alluminio.
Confezioni in blister da 15, 20, 30, 100 e 120 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N SAVIO S.R.L ,
Via del Mare 36
00071 Pomezia
Roma

Concessionario per la vendita:

Itapharma Srl – Via Ponte a Piglieri n. 8, 56121 Pisa

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

" 2 mg Compresse " 15 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422011
" 2 mg Compresse " 20 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422023
" 2 mg Compresse " 30 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422035
" 2 mg Compresse " 100 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422047
" 2 mg Compresse " 120 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422050
" 4 mg Compresse " 15 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422062
" 4 mg Compresse " 20 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422074
" 4 mg Compresse " 30 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422086
" 4 mg Compresse " 100 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422098
" 4 mg Compresse " 120 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al	AIC n. 039422100

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
05/03/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco