

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imukin 2 x 10<sup>6</sup> UI (0,1 mg) soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino (0,5 mL) contiene 2 x 10<sup>6</sup> UI (0,1 mg) di interferone gamma-1b ricombinante umano. L'interferone gamma-1b è prodotto in un sistema di espressione di *E. coli*.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione trasparente, incolore

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Imukin è indicato per la riduzione della frequenza di infezioni gravi nei pazienti affetti da malattia granulomatosa cronica (CGD) (vedere anche paragrafo 4.4).

Imukin è indicato per la riduzione della frequenza di infezioni gravi nei pazienti affetti da osteopetrosi grave, maligna (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata di Imukin nel trattamento di pazienti affetti da CGD o osteopetrosi grave, maligna è 50 mcg/m<sup>2</sup> nei pazienti la cui superficie corporea è superiore a 0,5 m<sup>2</sup> e di 1,5 mcg/kg/dose in pazienti con superficie corporea uguale o inferiore a 0,5 m<sup>2</sup>. Il volume effettivo prelevato deve essere controllato prima dell'iniezione. Le iniezioni devono essere effettuate per via sottocutanea, preferibilmente la sera, tre volte alla settimana (per es. Lunedì, Mercoledì e Venerdì). Le aree ottimali per l'iniezione sono i deltoidi destro e sinistro e la parte anteriore della coscia. Imukin può essere somministrato da un medico, da un infermiere, da un membro della famiglia o dal paziente stesso adeguatamente istruiti sulle modalità di iniezione per via sottocutanea.

Benché la dose ottimale di Imukin non sia stata ancora stabilita, sono sconsigliate dosi superiori a quelle sopraindicate. La sicurezza e l'efficacia di dosi di Imukin superiori o inferiori alla dose raccomandata di 50 mcg/m<sup>2</sup> non sono state stabilite. In caso di gravi reazioni, il dosaggio deve essere modificato (riduzione del 50%) oppure la terapia deve essere sospesa fino alla scomparsa delle reazioni avverse.

##### *Popolazione pediatrica*

L'esperienza sull'uso di Imukin nei bambini è limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

## Modo di somministrazione

Imukin è per uso sottocutaneo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (interferone gamma-1b) o ipersensibilità nota ad interferoni strutturalmente simili o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'uso di Imukin non esclude la necessità di una copertura antimicrobica aggiuntiva che può essere necessaria per la gestione della CGD. Nello studio clinico principale di efficacia la maggior parte dei pazienti era in trattamento antimicrobico profilattico (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con cardiopatie preesistenti possono manifestare un peggioramento acuto, a spontanea risoluzione, delle loro condizioni cardiache a dosaggi di 250 mcg/m<sup>2</sup>/die o superiori, come osservato nei primi studi clinici, sebbene non sia stato dimostrato un effetto cardiotossico diretto.

Si deve prestare attenzione quando si trattano pazienti con disturbi convulsivi noti e/o compromessa funzionalità del sistema nervoso centrale.

Pazienti con grave insufficienza epatica o renale devono essere trattati con cautela, poiché esiste in tali pazienti la possibilità di accumulo di interferone gamma-1b.

Durante la terapia con Imukin è stato osservato un aumento di AST e/o ALT (fino a 25 volte). L'incidenza sembrava essere maggiore in pazienti di età inferiore a 1 anno, avendo 6 bambini su 10 sviluppato elevati livelli enzimatici, rispetto ai bambini di età maggiore. In un caso ciò si è verificato fin dal settimo giorno dopo l'inizio della terapia. Il trattamento con Imukin è stato interrotto in tutti e 6 i pazienti e ripreso in 4 ad un dosaggio ridotto. I valori di transaminasi epatiche sono tornati ai livelli iniziali in tutti i pazienti e non sono risaliti alla ripresa della somministrazione tranne in un paziente. Nei pazienti affetti da insufficienza epatica deve essere osservata particolare cautela.

Durante la terapia con Imukin sono state osservate neutropenia e trombocitopenia reversibili che possono essere gravi e correlate alla dose. Si deve prestare particolare attenzione quando si somministra Imukin a pazienti con mielosoppressione.

La somministrazione contemporanea di interferone gamma-1b con altre preparazioni di proteine sieriche eterologhe o preparati immunologici (per es. vaccini) deve essere evitata per il rischio di inattesa risposta immunitaria amplificata (vedere paragraf 4.5).

Oltre agli esami normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con CGD o osteopetrosi grave, maligna, prima dell'inizio della terapia con Imukin e a scadenze appropriate durante il periodo di trattamento devono essere effettuati i seguenti esami: esami ematologici, inclusa la conta ematica completa, conta differenziale e piastrinica; esami ematochimici, inclusi test di funzionalità renale ed epatica; analisi delle urine.

L'interferone gamma-1b è una proteina esogena che durante il trattamento può portare all'induzione di anticorpi. Fino ad oggi la somministrazione di Imukin in pazienti affetti da CGD o osteopetrosi grave, maligna alle dosi raccomandate non sembra essere associata al rischio significativo di induzione di anticorpi neutralizzanti verso l'interferone gamma-1b.

Il tappo del flaconcino di vetro con Imukin contiene gomma naturale (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche.

Sulla base delle informazioni disponibili, non si può escludere che la presenza di livelli più alti di interferone gamma-1b possa ridurre la fertilità sia maschile che femminile (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Imukinon riduce l'efficacia degli antibiotici o dei glucocorticoidi nei pazienti affetti da CGD o osteopetrosi grave, maligna.

Le interazioni farmacologiche rilevate con Imukin sono simili a quelle osservate con altri interferoni in studi sugli animali.

In teoria è possibile che medicinali epatotossici e/o nefrotossici possano avere effetti sulla clearance di Imukin. Inoltre non sono noti gli effetti di medicinali antinfiammatori, FANS, teofillina, immunosoppressori e citostatici sugli effetti cellulari acuti di Imukin e sui suoi effetti terapeutici nei pazienti affetti da CGD o osteopetrosi grave, maligna quando questi medicinali siano somministrati cronicamente in concomitanza. La somministrazione concomitante di preparazioni a base di proteine sieriche eterologhe o di preparazioni immunologiche (ad es. vaccini) può aumentare l'immunogenicità di Imukin (vedere paragrafo 4.4).

Imukin può potenzialmente prolungare l'emivita di medicinali somministrati in concomitanza che vengono metabolizzati dal sistema citocromo P-450.

L'uso concomitante di medicinali aventi effetti neurotossici (compresi gli effetti sul sistema nervoso centrale), ematotossici, mielo-soppressivi o cardiotoxici può aumentare la tossicità degli interferoni in questi sistemi.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati relativi all'uso di interferone gamma-1b in donne in gravidanza. Livelli più alti di interferone gamma endogeno sono stati riscontrati in donne che hanno avuto aborti spontanei ripetuti nel primo trimestre rispetto a donne che hanno portato a termine la gravidanza. Non c'è alcuna evidenza di rilevanza clinica per Imukin.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Imukin non deve essere usato durante la gravidanza se non considerato vitale.

##### Allattamento

Non è noto se interferone gamma-1b sia escreto nel latte materno. A causa della mancanza di dati sugli effetti neonatali, l'allattamento non è raccomandato.

##### Fertilità

Sulla base delle informazioni disponibili, non si può escludere che la presenza di livelli più alti di interferone gamma-1b possa alterare la fertilità in entrambi i sessi. Gli studi condotti negli animali hanno evidenziato un impatto sulla fertilità maschile a dosi che non sono considerate adeguate per l'uso nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Anche nei pazienti più giovani non è noto l'effetto a lungo termine sulla fertilità.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere avvisati che durante il trattamento possono manifestare effetti indesiderati come senso di affaticamento, convulsioni, stato di confusione, disorientamento o allucinazioni. Pertanto si deve raccomandare cautela quando si guidi un veicolo o si utilizzi un macchinario.

Se i pazienti manifestano uno qualsiasi di questi eventi, devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### a) Descrizione generale

La tossicità clinica e di laboratorio associata alla terapia con Imukin somministrato in dosi multiple dipende dalla dose e dallo schema di somministrazione.

Gli eventi avversi più comuni sono sintomi di tipo influenzale caratterizzati da febbre, cefalea, brividi, mialgia o senso di affaticamento.

##### b) Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza utilizzando la seguente convenzione: 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).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non nota: Neutropenia#, trombocitopenia#

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non nota: Iponatremia\*, ipoglicemia\*, ipertrigliceridemia\*

##### *Disturbi psichiatrici*

Comune: Depressione

Non nota: Stato di confusione\*, disorientamento\*, allucinazioni\*

##### *Patologie del sistema nervoso*

Non nota: Convulsioni\*, andatura parkinsoniana\*, tremore a riposo del Parkinson\*, disturbo di deambulazione\*

##### *Patologie cardiache*

Non nota: Insufficienza cardiaca\*, infarto miocardico\*, tachiaritmia\*, blocco atrioventricolare\*

##### *Patologie vascolari*

Non nota: Attacco ischemico transitorio\*, trombosi venosa profonda\*, embolia polmonare\*, ipotensione\*, sincope\*

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non nota: Malattia polmonare interstiziale\*, broncospasmo\*, tachipnea\*

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: Nausea, vomito, diarrea

Comune: Dolore addominale  
Non nota: Pancreatite (anche con esito fatale)\*, emorragia gastrointestinale\*

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici<sup>+</sup>  
Non nota: Insufficienza epatica\*

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Molto comune: Rash  
Non nota: (esacerbazione di) Dermatomiocite\*

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune: Mialgia, artralgia, dolore al dorso  
Non nota: Lupus eritematoso sistemico\*

#### *Patologie renali e urinarie*

Non nota: Insufficienza renale\* (reversibile), proteinuria#

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Febbre, cefalea, brividi, senso di affaticamento, dolore al sito di iniezione  
Non nota: Fastidio toracico\*

#### *Esami diagnostici*

Non nota: Positività agli autoanticorpi\*

# Non può essere definita sulla base dei dati disponibili

+ Frequenza superiore nel gruppo trattato con placebo che nel gruppo trattato col medicinale

\* Effetti indesiderati osservati nel corso di studi clinici condotti per indicazioni differenti da quelle registrate, CGD e osteopetrosi. In questi studi clinici l'interferone gamma-1b è stato solitamente somministrato a dosaggi superiori rispetto a quelli raccomandati per le indicazioni registrate (vedere anche paragrafo 4.9).

Poiché questi eventi non sono stati osservati in studi clinici effettuati in pazienti con CGD o osteopetrosi, ma sono stati riportati in studi effettuati in pazienti con indicazioni e stato di salute molto diversi, non è possibile fornire una frequenza significativa.

#### c) Informazioni sulle reazioni avverse di carattere individuale gravi e/o frequenti

La gravità dei sintomi di tipo influenzale può diminuire col proseguimento del trattamento. Alcuni di questi sintomi possono essere ridotti con la somministrazione serale del medicinale. L'acetaminofene (paracetamolo) può essere utilizzato per controllare questa sintomatologia. Vomito, nausea, artralgia e sensibilizzazione al sito di iniezione sono stati riscontrati in alcuni pazienti.

In alcuni pazienti a seguito dell'iniezione, sono stati riportati rash cutanei transitori, come ad esempio dermatiti, rash maculopapulare, eruzioni cutanee pustolose e vescicolari ed eritema al sito di iniezione, ma raramente hanno richiesto la sospensione della terapia.

L'inclusione della produzione di autoanticorpi e del lupus eritematoso sistemico è il risultato di casi riportati in letteratura. Anche la reazione avversa "confusione mentale" è riportata in letteratura come case report.

#### 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 i sistemi nazionali di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## 4.9 Sovradosaggio

Imukin è stato somministrato per via endovenosa o intramuscolare in pazienti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata a dosi superiori ( $> 100 \text{ mcg/m}^2$ ).

Sono state osservate reazioni avverse del sistema nervoso centrale, inclusa riduzione del grado di vigilanza, problemi nella deambulazione e vertigini, soprattutto nei pazienti affetti da cancro trattati con dosi superiori a  $100 \text{ mcg/m}^2/\text{die}$ . Tali effetti sono state reversibili in pochi giorni in seguito a riduzione della dose o interruzione della terapia.

Sono state osservate anche alterazioni ematiche quali neutropenia reversibile e trombocitopenia ed aumento dei livelli enzimatici epatici e dei trigliceridi.

Pazienti con cardiopatie preesistenti possono manifestare un peggioramento acuto, a spontanea risoluzione, delle loro condizioni cardiache a dosaggi di  $250 \text{ mcg/m}^2/\text{die}$  o superiori, come osservato nei primi studi clinici, sebbene non sia stato dimostrato un effetto cardi tossico diretto.

Ulteriori effetti indesiderati che possono verificarsi in seguito a sovradosaggio osservati negli studi clinici effettuati per indicazioni diverse da quelle approvate sono elencati nel paragrafo 4.8.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, Citochine ed immunomodulatori, Codice ATC: L03A B03

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Gli interferoni sono una famiglia di proteine funzionalmente correlate sintetizzate da cellule eucariote in risposta a virus e ad una varietà di stimoli biologici e sintetici. Il reale meccanismo d'azione dell'interferone gamma-1b nella CGD non è ancora conosciuto. I risultati correlati alla produzione dell'anione superossido sono inequivocabili. Ad ogni modo, si presume che l'interferone gamma-1b aumenti la citotossicità dei macrofagi intensificando la respirazione cellulare attraverso la produzione di metaboliti tossici dell'ossigeno capaci di mediare la distruzione di microrganismi intracellulari. L'interferone gamma aumenta l'espressione di HLA-DR sui macrofagi e l'espressione del recettore Fc dando luogo ad una aumentata citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico controllato verso placebo in 128 pazienti affetti da malattia granulomatosa cronica, Imukin ha dimostrato di ridurre la frequenza di infezioni gravi durante il periodo di trattamento di 12 mesi del 77% nei pazienti trattati con Imukin rispetto al 30% nei pazienti trattati con placebo ( $p=0,0006$ ). La gran parte di tali pazienti ha ricevuto anche una terapia di profilassi antimicrobica.

Sono stati raccolti dati di sicurezza ed efficacia di Imukin da 4 studi post-marketing non controllati condotti su 37 pazienti con CGD di età inferiore a 3 anni e da 2 studi successivi di sorveglianza post-marketing. La percentuale di infezioni gravi per anno-paziente in questo gruppo non controllato era simile alla percentuale osservata nei gruppi trattati con Imukin negli studi controllati.

Nell'osteopetrosi grave, maligna (malattia ereditaria caratterizzata da un difetto degli osteoclasti che porta ad un'iperplasia dell'osso e ad un insufficiente metabolismo ossidativo dei fagociti), è stato osservato in situ un miglioramento della produzione di superossido da parte dei fagociti correlato al trattamento.

In uno studio controllato randomizzato condotto su 16 pazienti con osteopetrosi grave, maligna, Imukin in associazione a calcitriolo ha dimostrato di ridurre la frequenza di infezioni gravi rispetto al calcitriolo in

monoterapia. In un'analisi che ha combinato i dati di due studi clinici, 19 pazienti su 24 trattati con Imukin in associazione con o senza calcitriolo per almeno 6 mesi mostravano un volume trabecolare osseo ridotto rispetto al valore basale. La rilevanza clinica di questa riduzione osservata nei pazienti trattati con Imukin rispetto al gruppo di controllo non può essere stabilita.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea di una dose singola di Imukin pari a 0,05 mg/m<sup>2</sup> in maschi sani, il picco medio della concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) pari a 631 pg/mL (CV = 33,82%) di interferone gamma-1b è stato osservato dopo un periodo di tempo medio (t<sub>max</sub>) di 8 ore (CV= 23,99%), con un valore medio di area sotto la curva (AUC<sub>0-∞</sub>) pari a 8,3 ng h/mL. In pazienti oncologici sono state osservate un'esposizione (dose normalizzata) comparabile e un aumento dell'AUC proporzionale alla dose oltre il range di dose 0,1 - 0,5 mg/m<sup>2</sup>. La somministrazione i.m. ha mostrato picchi di concentrazione plasmatica dopo 4 ore circa. La frazione apparente di farmaco assorbito dopo iniezione i.m. o s.c. era maggiore di 89%. È stata dimostrata proporzionalità alla dose dopo somministrazione e.v. e i.m. di dosi comprese tra 0,1 mg/m<sup>2</sup> e 2,5 mg/m<sup>2</sup> e dopo somministrazione s.c. tra 0,1 mg/m<sup>2</sup> e 0,5 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario è compreso tra 10,9 e 47,93 L in seguito a somministrazione in bolo e.v. o s.c. In soggetti sani di sesso maschile non c'è stato accumulo di interferone gamma 1b dopo 12 iniezioni giornaliere consecutive di 0,1 mg/m<sup>2</sup>. Il valore medio del tempo medio di permanenza (MRT) dopo somministrazione s.c. nell'intervallo 0,1-0,5 mg/m<sup>2</sup> è 10,95 h (D.S. ± 2,40 h).

### Eliminazione

Il metabolismo degli interferoni clonati rientra nel naturale processamento delle proteine. In seguito a somministrazione di 0,1 mg/m<sup>2</sup> per via e.v., i.m. o s.c., interferone gamma-1b non è stato rilevato nelle urine di maschi sani.

Studi in vitro di perfusione epatica e renale dimostrano che il fegato ed i reni sono in grado di eliminare l'interferone gamma-1b perfuso. Studi preclinici in animali nefrotomizzati hanno dimostrato una riduzione della clearance di interferone gamma-1b dal sangue; tuttavia, la precedente nefrotomia non ha prevenuto l'eliminazione. Il valore medio della clearance apparente dopo somministrazione s.c. di dose singola compresa nell'intervallo 0,1-0,5 mg/m<sup>2</sup> è stato pari a 2,87 L/min (D.S. ± 1,48).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione, tollerabilità locale e sensibilizzazione cutanea.

Si è osservata un'aumentata incidenza di aborti in primati gravide, che hanno ricevuto il medicinale a dosi molto più alte rispetto a quelle raccomandate per l'uomo.

L'interferone gamma ha causato un'aumento dell'apoptosi nell'utero e nella placenta di ratti e nelle cellule del citotrofoblasto umano. E' stata osservata teratogenicità nei topi a dosi inferiori rispetto alla dose per l'uomo. Non è stata osservata teratogenicità nei ratti e nei primati a dosi fino a 100 volte la dose per l'uomo.

La somministrazione di dosi molto alte di interferone gamma a topi maschi giovani ha portato ad un peso ridotto di epididimo e testicoli, ridotta conta spermatica, anomalie dello sperma e riduzione della performance nell'accoppiamento e della fertilità. Questi effetti non sono considerati rilevanti per l'utilizzo nell'uomo alle dosi indicate.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

D-mannitolo  
Succinato disodico esaidrato  
Polisorbato 20  
Acido succinico  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Imukin è solo per uso singolo.

La formulazione non contiene conservanti. Una volta aperto il flaconcino, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente. Eventuali residui inutilizzati del flaconcino devono essere eliminati.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini da 3 mL di vetro (vetro borosilicato di tipo I), con tappi in gomma butilica grigia con capsula "flip-off" in alluminio/polipropilene.

Confezioni: 1, 3, 5, 6, 12 flaconcini in un astuccio. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I flaconcini di Imukin non devono essere agitati vigorosamente.

I medicinali per via parenterale devono essere sottoposti ad esame visivo prima della somministrazione per l'individuazione di eventuali particelle in sospensione e di alterazioni del colore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Horizon Pharma Ireland Limited  
Connaught House, 1st Floor  
1 Burlington Road  
Dublin 4  
D04 C5Y6  
Irlanda

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 028138016 - 2 x 10<sup>6</sup> UI (0,1 mg) soluzione iniettabile, 6 flaconcini in vetro

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

Data della prima autorizzazione: 29. Settembre. 1992

Data del rinnovo più recente: 29. Settembre 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco