

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fasturtec 1,5 mg/ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fasturtec è un enzima urato-ossidasi ricombinante prodotto da un ceppo geneticamente modificato di *Saccharomyces cerevisiae*. Rasburicase è una proteina tetrameric con identiche subunità di massa molecolare di circa 34 kDa.

Dopo ricostituzione 1 ml di Fasturtec concentrato contiene 1,5 mg di rasburicase.

1 mg corrisponde a 18,2 EAU*.

*1 unità di attività enzimatica (EAU) corrisponde alla capacità dell'enzima di convertire 1 µmole di acido urico in allantoina in un minuto nelle condizioni operative descritte: 30 °C ± 1 °C, tampone TEA pH 8,9.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni flaconcino da 1,5mg/ml contiene 0,091 mmol di sodio, cioè 2,1 mg di sodio e ogni flaconcino da 7,5mg/5ml contiene 0,457 mmol di sodio, cioè 10,5 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato sterile).

La polvere è un granulo (pellet) intero o rotto di colore bianco o biancastro.

Il solvente è un liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'iperuricemia acuta, allo scopo di prevenire l'insufficienza renale acuta, in adulti, bambini e adolescenti (età compresa tra 0 e 17 anni) con neoplasie ematologiche maligne con cospicua massa tumorale e a rischio di lisi o riduzione tumorale rapida all'inizio della chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Fasturtec deve essere usato solo immediatamente prima e durante l'inizio della chemioterapia, in quanto ad oggi, non ci sono dati sufficienti per consigliare cicli ripetuti di trattamento.

La dose raccomandata di Fasturtec è 0,20 mg/kg/die. Fasturtec viene somministrato una volta al giorno tramite infusione endovenosa di 30 minuti in 50 ml di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (vedere paragrafo 6.6).

La durata del trattamento con Fasturtec può arrivare fino a 7 giorni, la durata esatta deve essere stabilita sulla base di un adeguato monitoraggio dei livelli di acido urico nel plasma e di una valutazione clinica.

Popolazione pediatrica

Poiché non è necessario un aggiustamento del dosaggio, la dose raccomandata è 0,20 mg/kg/die.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale o epatica: Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

Modo di somministrazione

Fasturtec deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto di chemioterapia delle neoplasie ematologiche maligne.

La somministrazione di rasburicase non richiede nessun cambiamento nel tempo o nella programmazione dell'inizio della chemioterapia citoriduttiva.

La soluzione di rasburicase deve essere infusa per 30 minuti. Allo scopo di prevenire ogni possibile incompatibilità tra farmaci, la soluzione di rasburicase deve essere infusa attraverso una linea diversa da quella utilizzata per l'infusione di agenti chemioterapici. Se l'uso di una linea separata non è possibile, si deve lavare la linea con una soluzione salina tra l'infusione di agenti chemioterapici e rasburicase. Per istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6..

Dato che rasburicase può degradare l'acido urico *in vitro*, devono essere utilizzate precauzioni particolari durante la manipolazione di campioni per la determinazione di acido urico plasmatico, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Deficit di G6PD e altri disordini metabolici cellulari conosciuti come causa di anemia emolitica. Il perossido di idrogeno è un sottoprodotto della conversione di acido urico ad allantoina. Per prevenire una possibile anemia emolitica indotta da perossido di idrogeno, rasburicase è controindicato in pazienti con questi disordini.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rasburicase, come altre proteine, può indurre reazioni allergiche nell'uomo, quali anafilassi, incluso shock anafilattico con potenziale esito fatale. L'esperienza clinica con Fasturtec dimostra che i pazienti dovrebbero essere strettamente monitorati per la comparsa di effetti indesiderati di tipo allergico, specialmente gravi reazioni di ipersensibilità compresa anafilassi (vedere paragrafo 4.8). In i caso di reazioni allergiche gravi, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e definitivamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Deve essere usata cautela nei pazienti con anamnesi di allergie atopiche.

Ad oggi, su pazienti trattati più volte sono disponibili dati insufficienti per raccomandare cicli multipli di trattamento. Sono stati identificati anticorpi anti-rasburicase in pazienti trattati e in volontari sani a cui è stato somministrato rasburicase.

In pazienti che hanno assunto Fasturtec è stata segnalata metaemoglobinemia. Fasturtec deve essere interrotto immediatamente e definitivamente in pazienti che hanno sviluppato metaemoglobinemia e devono essere intraprese misure appropriate (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti che hanno assunto Fasturtec è stata segnalata emolisi. In questi casi il trattamento deve essere interrotto immediatamente e definitivamente e devono essere intraprese misure appropriate (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione di Fasturtec riduce i livelli di acido urico fino ad abbassarli a livelli normali e attraverso questo meccanismo riduce la possibilità di sviluppare insufficienza renale dovuta alla precipitazione di cristalli di acido urico nei tubuli renali a causa dell'iperuricemia. La lisi tumorale può

anche esitare in iperfosfatemia, iperkalemia e ipocalcemia. Fasturtec non è direttamente efficace nel trattamento di queste anomalie. I pazienti, pertanto, devono essere strettamente monitorati.

Fasturtec non è stato studiato nei pazienti con iperuricemia nell'ambito di disordini mieloproliferativi.

Per assicurare misurazioni accurate del livello plasmatico di acido urico, durante il trattamento con Fasturtec si deve seguire una stretta procedura di manipolazione dei campioni (vedere paragrafo 6.6).

Questo medicinale contiene fino a 10,5 mg di sodio per flaconcino equivalente a 0,53 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Dato che rasburicase è esso stesso un enzima, dovrebbe essere un candidato improbabile per un'interazione tra farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'utilizzo di rasburicase in donne in gravidanza. I risultati dagli studi animali non possono essere interpretati per via della presenza di urato-ossidasi endogena nel modello animale standard. Poiché non si possono escludere effetti teratogeni di rasburicase, durante la gravidanza Fasturtec deve essere utilizzato soltanto se strettamente necessario.

Fasturtec non è raccomandato nelle donne in età fertile che non facciano uso di contraccezione.

Allattamento

Non è noto se rasburicase viene escreto nel latte umano. In quanto proteina, ci si aspetta che la dose per il lattante sia molto bassa. Durante il trattamento con Fasturtec, è necessario valutare il vantaggio dell'allattamento contro il potenziale rischio per il lattante.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di rasburicase sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Fasturtec è somministrato come terapia di supporto in concomitanza alla chemioterapia citoreducente di neoplasie maligne avanzate quindi, dato il numero significativo di eventi avversi dovuti alla malattia di base e al suo trattamento, è difficile attribuire la causalità di eventi avversi.

Le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, mal di testa, febbre e diarrea.

In studi clinici, disordini ematologici quali emolisi, anemia emolitica e metaemoglobinemia sono causati da Fasturtec non comunemente. La digestione enzimatica di acido urico a allantoina da parte di rasburicase produce perossido di idrogeno e in alcune popolazioni a rischio, quali quelle con deficit di G6PD, sono state osservate anemia emolitica o metaemoglobinemia.

Le reazioni avverse possibilmente attribuibili a Fasturtec e riportate negli studi clinici, sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite

utilizzando la seguente convenzione MedDRA: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$), Non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico			- Emolisi - Anemia emolitica Metaemoglobinemia		
Disturbi del sistema immunitario		- Allergia/reazioni allergiche (eruzioni cutanee e orticaria)	- Gravi reazioni di ipersensibilità	- Anafilassi	- Shock anafilattico*
Patologie del sistema nervoso	- Mal di testa+		- Convulsioni**		- Contrazione muscolare involontaria**
Patologie vascolari			- Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			- Broncospasmo	- Rinite	
Patologie gastrointestinali	- Diarrea + - Vomito++ - Nausea++				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	- Febbre++				

* Shock anafilattico con potenziale esito fatale

** Da esperienze post-marketing

+ Non comune G3/4

++ Comune G3/4

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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 rischio/beneficio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In base al meccanismo di azione di Fasturtec, un sovradosaggio porterebbe a concentrazioni plasmatiche di acido urico basse o non determinabili e a un aumento della produzione di perossido di idrogeno. Quindi i pazienti sospettati di aver ricevuto un sovradosaggio devono essere monitorati per emolisi e devono essere intraprese misure generali di supporto in quanto non è stato identificato un antidoto specifico per Fasturtec.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici, codice ATC: V03AF07.

Meccanismo d'azione

Nell'uomo, l'acido urico è il prodotto finale del catabolismo delle purine. L'aumento acuto dei livelli plasmatici di acido urico, conseguente ad una massiva lisi di cellule maligne e durante chemioterapia citoreducitiva, può portare al deterioramento della funzionalità renale e all'insufficienza renale, che sono legate alla precipitazione di cristalli di acido urico nei tubuli renali. Rasburicase è un agente uricolitico molto potente che catalizza l'ossidazione enzimatica di acido urico ad allantoina, un prodotto idrosolubile, facilmente escreto dal rene nelle urine.

L'ossidazione enzimatica di acido urico conduce alla formazione stechiometrica di perossido di idrogeno. L'aumento di perossido di idrogeno al di sopra dei livelli fisiologici può essere eliminato da antiossidanti endogeni e l'unico aumento di rischio è quello di emolisi in pazienti con deficit di G6PD e in pazienti con anemia non ereditaria.

Nei volontari sani una marcata diminuzione dose-correlata dei livelli plasmatici di acido urico è stata osservata in un intervallo di dose di Fasturtec da 0,05 mg/kg a 0,20 mg/kg.

Efficacia clinica e sicurezza

In uno studio comparativo randomizzato di fase III, condotto in 52 pazienti pediatrici, 27 pazienti sono stati trattati con rasburicase alla dose raccomandata di 0,20 mg/kg/die per via intravenosa, da 4 a 7 giorni (< 5 anni: n=11; 6-12 anni: n=11; 13-17 anni n=5), e 25 pazienti con allopurinolo per via orale da 4 a 8 giorni. I risultati hanno mostrato un inizio significativamente più rapido dell'azione di Fasturtec in confronto ad allopurinolo. Quattro ore dopo la prima dose, c'era una differenza significativa ($p < 0,0001$) nel cambiamento medio percentuale dal livello basale di concentrazione plasmatica di acido urico nel gruppo Fasturtec (-86,0%) in confronto al gruppo allopurinolo (-12,1%).

Il tempo per la prima conferma di livelli normali di acido urico nei pazienti iperuricemici è 4 ore per Fasturtec e 24 ore per allopurinolo. Inoltre, questo rapido controllo dell'acido urico in questa popolazione si accompagna a miglioramenti della funzionalità renale. A sua volta questo permette un'efficiente escrezione del carico di fosfato serico, prevenendo un'ulteriore deterioramento della funzionalità renale da precipitazione di calcio/fosforo.

In uno studio randomizzato (1:1:1), multicentrico, in aperto, 275 pazienti adulti affetti da leucemia o linfoma a rischio di iperuricemia e sindrome da lisi tumorale (TLS) sono stati trattati con rasburicase alla dose di 0,2 mg/kg/die per via endovenosa per 5 giorni (braccio A: n=92), rasburicase alla dose di 0,2 mg/kg/die per via endovenosa dal giorno 1 al giorno 3 seguito da allopurinolo alla dose di 300 mg una volta al giorno per via orale dal giorno 3 fino al giorno 5 (sovrapposizione al giorno 3: rasburicase e allopurinolo somministrati a distanza di circa 12 ore) (braccio B: n=92), oppure allopurinolo per via orale alla dose di 300 mg una volta al giorno per 5 giorni (braccio C: n=91). Il tasso di risposta dell'acido urico (proporzione dei pazienti con livelli plasmatici di acido urico ≤ 7.5 mg/dl dal giorno 3 al giorno 7 dall'inizio della terapia antiuricemica) è stato di 87% nel braccio A, 78% nel braccio B e 66% nel braccio C. Il tasso di risposta nel braccio A è stato significativamente superiore rispetto al braccio C ($p=0,0009$); il tasso di risposta è stato più elevato per il braccio B rispetto al braccio C anche

se tale differenza non è statisticamente significativa. I livelli di acido urico erano ≤ 2 mg/dl nel 96% dei pazienti nei due gruppi contenenti rasburicase e nel 5% dei pazienti nel gruppo allopurinolo a 4 ore dalla dose del giorno 1. I risultati di sicurezza nei pazienti trattati con Fasturtec nello Studio EFC4978 sono risultati coerenti con il profilo degli eventi avversi osservato in precedenti studi clinici che hanno coinvolto principalmente pazienti pediatrici.

Nei principali trial clinici pre-registrativi, 246 pazienti pediatrici (età media 7 anni, con un intervallo compreso tra 0 e 17 anni) sono stati trattati con rasburicase alle dosi di 0,15 mg/kg/die o 0,20 mg/kg/die per 1 - 8 giorni (principalmente da 5 a 7 giorni). I risultati di efficacia, valutati su 229 pazienti, hanno mostrato un tasso di risposta totale (normalizzazione dei livelli di acido urico nel plasma) del 96,1%. I risultati sulla sicurezza, valutati su 246 pazienti, sono congruenti con il profilo degli eventi avversi riscontrato nella popolazione generale.

Gli studi di sicurezza a lungo termine condotti su 867 pazienti pediatrici (età media 7.3 anni, con un intervallo compreso tra 0 e 17 anni) trattati con rasburicase ad una dose di 0,20 mg/kg/die per 1-24 giorni (principalmente da 1 a 4 giorni) hanno evidenziato un profilo di sicurezza ed efficacia, congruenti con quelli degli studi registrativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di rasburicase è stata valutata sia in pazienti pediatrici sia in pazienti adulti affetti da leucemia, linfoma o altre neoplasie ematologiche maligne.

Assorbimento

Dopo infusione di rasburicase alla dose di 0,20 mg/kg/die, lo steady state viene raggiunto al giorno 2 - 3. Si è osservato un accumulo minimo di rasburicase (<1,3 volte) tra il giorno 1 e il giorno 5 della terapia.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è stato 110 - 127 ml/kg nei pazienti pediatrici e da 75,8 a 138 ml/kg negli adulti, rispettivamente, dato comparabile al volume vascolare fisiologico.

Metabolismo

Rasburicase è una proteina e quindi: 1) non dovrebbe legarsi a proteine; 2) la degradazione metabolica dovrebbe seguire la via di altre proteine, per esempio idrolisi peptidica; 3) è improbabile che sia un candidato nelle interazioni tra farmaci.

Eliminazione

La clearance di rasburicase è stata di circa 3,5 ml/h/kg. L'emivita terminale media è risultata simile nei pazienti pediatrici ed adulti ed era compresa tra 15,7 e 22,5 ore. La clearance aumenta (circa 35%) nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti, dando luogo a una esposizione sistemica più bassa. L'eliminazione renale è considerata una via minore per la clearance di rasburicase.

Popolazioni speciali di pazienti

Nell'adulto (età ≥ 18 anni), l'età, il sesso, gli enzimi epatici al basale e la clearance della creatinina non hanno avuto impatto sulla farmacocinetica di rasburicase. Un paragone tra più studi ha rilevato che dopo somministrazione di rasburicase a dosi di 0,15 o 0,20 mg/kg, la media geometrica della clearance normalizzata per il peso corporeo è stata di circa il 40% inferiore nei soggetti Giapponesi (n=20) rispetto ai Caucasici (n=26).

Dato che si presume che il metabolismo avvenga per idrolisi peptidica, non ci si attende che un'insufficienza epatica influenzi la farmacocinetica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. L'interpretazione degli studi non-clinici è impedita dalla presenza di urato-ossidasi endogeno nei modelli animali standard.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

alanina
mannitolo
sodio fosfato dibasico dodecaidrato
sodio fosfato dibasico diidrato
sodio fosfato monobasico diidrato.

Solvente:

poloxamer 188
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

La soluzione di rasburicase deve essere infusa attraverso una linea diversa rispetto a quella utilizzata per l'infusione di agenti chemioterapici, per prevenire ogni possibile incompatibilità da farmaco. Se non è possibile utilizzare una linea separata, la linea deve essere lavata con una soluzione salina tra l'infusione degli agenti chemioterapici e di rasburicase.

Per l'infusione non si devono utilizzare filtri.

Per la diluizione non utilizzare soluzioni di glucosio, a causa di una potenziale incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

- Dopo ricostituzione o diluizione si raccomanda l'uso immediato. Tuttavia, la stabilità è stata dimostrata per 24 ore tra +2°C e +8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere in flaconcino: conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nel confezionamento originale, in modo da proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo ricostituzione o diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fasturtec è fornito in confezioni da:

3 flaconcini da 1,5 mg di rasburicase e 3 fiale da 1 ml di solvente. La polvere è fornita in flaconcini di vetro chiaro (tipo I) da 2 ml o 3 ml con un tappo in gomma e il solvente in una fiala di vetro chiaro (tipo I) da 2 ml.

1 flaconcino da 7,5 mg di rasburicase e 1 fiala da 5 ml di solvente. La polvere è fornita in flaconcini di vetro chiaro (tipo I) da 10 ml con un tappo in gomma e il solvente in una fiala di vetro chiaro (tipo I) da 5 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Rasburicase deve essere ricostituita con l'intero volume della fiala di solvente fornita (un flaconcino di 1,5 mg di rasburicase deve essere ricostituito con la fiala di 1 ml di solvente; un flaconcino di 7,5 mg di rasburicase deve essere ricostituito con la fiala di 5 ml di solvente). La ricostituzione porta a una soluzione con concentrazione 1,5 mg/ml di rasburicase da diluire ulteriormente in una soluzione 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio per uso endovenoso.

Ricostituzione della soluzione:

Aggiungere il contenuto di una fiala di solvente ad un flaconcino contenente rasburicase e miscelare girandolo molto delicatamente in condizioni di asepsi controllate e validate.

Non agitare.

Esaminare visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate soltanto soluzioni limpide, incolori e prive di particelle.

Solo monouso, ogni soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Il solvente non contiene conservanti, quindi la soluzione ricostituita deve essere diluita in condizioni di asepsi controllate e validate.

Diluizione prima dell'infusione:

Il volume di soluzione ricostituita richiesto dipende dal peso del paziente. Può essere necessario usare più fiale per ottenere la quantità di rasburicase richiesta per una somministrazione. Il volume di soluzione ricostituita richiesto, prelevato da una o più fiale, deve essere ulteriormente diluito con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per ottenere un volume totale di 50 ml. La concentrazione di rasburicase nella soluzione finale per l'infusione dipende dal peso corporeo del paziente.

La soluzione ricostituita non contiene conservanti, quindi la soluzione diluita deve essere infusa immediatamente.

Infusione:

L'infusione della soluzione finale deve essere effettuata in 30 minuti.

Manipolazione del campione:

Se è necessario controllare il livello di acido urico del paziente, deve essere seguita una rigida procedura di manipolazione dei campioni per ridurre ogni degradazione *ex vivo*. Il sangue deve essere raccolto in provette precedentemente congelate contenenti l'anticoagulante eparina. I campioni devono essere immersi in un bagno ghiaccio/acqua. I campioni di plasma devono essere preparati immediatamente per centrifugazione in una centrifuga precedentemente raffreddata (4°C). Infine, il plasma deve essere mantenuto in un bagno ghiaccio/acqua e analizzato per l'acido urico entro 4 ore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

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

EU/1/00/170/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Febbraio 2001

Data dell'ultimo rinnovo: 9 Febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
 BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
 DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del principio(i) attivo(i) biologico(i)

Sanofi Chimie
Route d'Avignon
30390 Aramon
France

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sanofi S.r.l.
Via Valcanello, 4
03012 Anagni (FR)
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

Non pertinente