

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOMUDEX 2 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene:
principio attivo: raltitrexed 2 mg

Per gli eccipienti vedere sez. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Tomudex è indicato nel trattamento palliativo del carcinoma del colon retto in stadio avanzato.

Costituisce un'alternativa terapeutica laddove i regimi a base di 5-fluorouracile più acido folinico non risultino appropriati o accettabili per il paziente in termini di tollerabilità o praticità di somministrazione.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Adulti

La dose di Tomudex è calcolata sulla base della superficie corporea. La dose raccomandata è di 3 mg/m² diluita in 50 - 250 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di soluzione di destrosio (glucosio) 5% e somministrata per via endovenosa in un'unica breve infusione. Si raccomanda di somministrare l'infusione nell'arco di 15 minuti.

Nel flacone contenente la soluzione di Tomudex non devono essere aggiunti altri farmaci. In assenza di tossicità, il trattamento può essere ripetuto ogni 3 settimane.

Dosi superiori ai 3 mg/m² non sono raccomandate in quanto sono state associate con un'aumentata incidenza di tossicità letale o pericolosa per la vita.

Prima di iniziare la terapia e prima di ogni trattamento successivo dovrà essere eseguito un esame ematologico completo includendo formula leucocitaria e piastrine, transaminasi epatiche, bilirubina e creatinina sierica.

Prima del trattamento la conta totale dei leucociti dovrà essere superiore a $4000/\text{mm}^3$, quella dei neutrofili superiore a $2000/\text{mm}^3$ e quella delle piastrine superiore a $100.000/\text{mm}^3$.

In caso di tossicità la somministrazione della dose successiva dovrà essere ritardata fino a che i segni degli effetti tossici siano regrediti. In particolare segni di tossicità gastrointestinale (diarrea o mucosite) e di tossicità ematologica (neutropenia o trombocitopenia) dovranno essere completamente risolti prima di intraprendere il successivo trattamento.

Nei pazienti che sviluppano segni di tossicità gastrointestinale dovrà essere controllato il quadro ematologico almeno settimanalmente per l'eventuale comparsa di tossicità ematologica.

Sulla base del più grave grado di tossicità gastrointestinale ed ematologica osservato durante il precedente trattamento, a condizione che tale tossicità sia completamente risolta, per i successivi trattamenti si raccomanda di ridurre le dosi come segue:

. riduzione del 25%: nei pazienti con tossicità ematologica (neutropenia o trombocitopenia) di grado 3 OMS o con tossicità gastrointestinale (diarrea o mucosite) di grado 2 OMS;

. riduzione del 50%: nei pazienti con tossicità ematologica (neutropenia e trombocitopenia) di grado 4 OMS o con tossicità gastrointestinale (diarrea o mucosite) di grado 3 OMS.

Una volta che la dose è stata ridotta, tutti i trattamenti successivi dovranno essere somministrati alla dose ridotta.

Il trattamento dovrà essere sospeso in caso di tossicità gastrointestinale (diarrea o mucosite) di grado 4 OMS o in caso di tossicità gastrointestinale di grado 3 OMS associata a tossicità ematologica di grado 4 OMS. I pazienti con tale tossicità dovranno essere trattati prontamente con misure standard di supporto inclusi idratazione per via endovenosa e supporto per il midollo osseo. Inoltre i dati preclinici suggeriscono di prendere in considerazione la somministrazione di acido folinico. Dall'esperienza clinica con altri farmaci analoghi dell'acido folico, l'acido folinico può essere somministrato alla dose di $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ per via endovenosa ogni 6 ore fino alla risoluzione dei sintomi. Un ulteriore uso di Tomudex in questi pazienti non è consigliato.

E' essenziale osservare lo schema di riduzione della dose in quanto la potenziale tossicità letale o pericolosa per la vita aumenta se la dose non è ridotta o il trattamento non è sospeso come appropriato.

Anziani

Dose e somministrazione come per gli adulti. Comunque, come gli altri citotossici, Tomudex deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere sez. 4.4).

Bambini

L'uso di Tomudex non è raccomandato nei bambini in quanto tollerabilità ed efficacia non sono state valutate in questo gruppo di pazienti.

Pazienti con insufficienza renale: per i pazienti con valori anormali di creatininemia, la clearance della creatinina dovrà essere valutata o calcolata all'inizio della terapia e prima di ogni successivo trattamento.

Per i pazienti con valori normali di creatininemia, che potrebbero non correlare bene con la clearance della creatinina per fattori legati all'età o a perdita di peso, deve essere seguito lo stesso approccio.

Se la clearance della creatinina è uguale o inferiore a 65 ml/min è consigliata la seguente riduzione di dose:

Aggiustamento del dosaggio in presenza di insufficienza renale

Clearance della creatinina	percentuale della dose di 3 mg/m ²	Intervallo tra le dosi
> 65 ml/min	dose piena	ogni 3 settimane
da 55 a 65 ml/min	75%	ogni 4 settimane
da 25 a 54 ml/min	50%	ogni 4 settimane
< 25 ml/min	nessun trattamento	-----

Vedere sez. 4.3 per i pazienti con insufficienza renale grave.

Pazienti con insufficienza epatica: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Tuttavia, dato che una parte di farmaco viene escreta per via fecale (vedere sez. 5.2) e che i pazienti con insufficienza epatica usualmente rappresentano un gruppo a prognosi infausta, in caso di insufficienza epatica lieve o moderata è necessario somministrare il trattamento con cautela (vedere sez. 4.4).

Tomudex non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica grave, ittero o insufficienza epatica scompensata e il suo uso in questi pazienti non è consigliato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità individuale accertata al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Tomudex non deve essere utilizzato in donne in gravidanza o in allattamento e in donne potenzialmente a rischio di gravidanza durante il trattamento. La gravidanza deve essere esclusa prima che venga iniziato il trattamento con Tomudex (vedere sez. 4.6).

Tomudex è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Si raccomanda che la somministrazione di Tomudex sia effettuata da un medico esperto in chemioterapia antitumorale e nel trattamento di tossicità ad essa correlata, o comunque sotto la sua supervisione. I pazienti sottoposti alla terapia devono essere controllati adeguatamente in modo da individuare e trattare prontamente i segni di possibili effetti tossici o reazioni avverse, (in particolare la diarrea) (vedere sez. 4.2).

Come per altri agenti citotossici di questo tipo è necessario prestare particolare attenzione ai pazienti con funzione midollare depressa, cattive condizioni generali o precedentemente esposti a radioterapia.

I pazienti anziani sono più vulnerabili agli effetti tossici di Tomudex. Deve essere posta la massima attenzione per assicurare un adeguato monitoraggio delle reazioni avverse, specialmente dei segni di tossicità gastro-intestinale (diarrea o mucosite).

Una parte di Tomudex viene escreta per via fecale (vedere sez. 5.2) quindi i pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata devono essere trattati con cautela.

Non è consigliato il trattamento con Tomudex in pazienti con insufficienza epatica grave.

Si raccomanda di evitare la gravidanza durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento se uno dei partner assume Tomudex (vedere sez. 4.6).

Tomudex è un agente citotossico e deve essere maneggiato secondo le normali procedure adottate per questo tipo di sostanze (vedere sez. 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi clinici specifici di interazione con altri farmaci.

Acido folinico, acido folico o preparati vitaminici non devono essere somministrati immediatamente prima o durante la somministrazione di Tomudex in quanto possono interferire con la sua azione.

Studi clinici in combinazione con altre terapie antitumorali sono attualmente in corso.

Tomudex si lega alle proteine per il 93% e, nonostante possa potenzialmente interagire con quei farmaci che hanno un elevato legame con le proteine, non è stata osservata in vitro alcuna interazione di sostituzione competitiva con la warfarina. I dati disponibili suggeriscono che la secrezione tubulare attiva può contribuire all'escrezione renale di raltitrexed, indicando una potenziale interazione con altri farmaci secreti attivamente quali gli antiinfiammatori non steroidei (FANS). Comunque, la revisione dei dati di tollerabilità degli

studi clinici non ha evidenziato interazioni clinicamente significative nei pazienti trattati con Tomudex che avevano ricevuto contemporaneamente FANS, warfarina e altri farmaci comunemente prescritti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Si deve evitare la gravidanza se uno dei partner riceve Tomudex. Si raccomanda inoltre di evitare il concepimento per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Tomudex non deve essere utilizzato durante la gravidanza o in donne potenzialmente a rischio di gravidanza durante il trattamento (vedere sez. 5.3). La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento con Tomudex. Tomudex non deve essere somministrato a donne in allattamento.

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

Dopo l'infusione di Tomudex si possono verificare malessere o astenia. Fin quando tali sintomi permangono possono alterare la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come altri farmaci citotossici, Tomudex può essere associato ad alcune reazioni avverse. Queste prevalentemente includono effetti reversibili sul sistema emopoietico, sugli enzimi epatici e sul tratto gastrointestinale.

I seguenti effetti sono stati segnalati come possibili reazioni avverse con un'incidenza del 2% o più in pazienti con carcinoma al colon retto trattati con Tomudex negli studi clinici.

Sistema gastrointestinale: gli effetti più frequenti sono stati nausea (57%), vomito (35%), diarrea (36%) e anoressia (26%). Altri meno frequenti sono stati mucosite, stomatite, ulcerazioni della bocca, dispepsia e costipazione.

Molto raramente è stato riportato sanguinamento gastrointestinale che può essere associato a mucosite e/o trombocitopenia.

La diarrea generalmente è di intensità lieve o moderata (di grado 1 e 2 OMS) e può verificarsi in qualunque momento dopo la somministrazione di Tomudex. Si può verificare comunque diarrea di intensità severa (di grado 3 e 4 OMS) e può essere associata a concomitante depressione ematologica, specialmente leucopenia (in particolare neutropenia). Può essere necessario sospendere i trattamenti successivi o ridurre la dose in relazione al grado di tossicità (vedere sez. 4.2).

Nausea e vomito, che di solito si verificano nel corso della prima settimana di trattamento con Tomudex, sono generalmente lievi (di grado 1 e 2 OMS) e rispondono agli antiemetici.

Sistema emopoietico: leucopenia (in particolare neutropenia), anemia e trombocitopenia, da sole o concomitanti, sono state riportate negli studi clinici come possibili reazioni avverse al

farmaco (rispettivamente nel 21%, 16% e 5% dei pazienti). Di solito tali alterazioni sono di grado lieve o moderato, e si verificano nella prima o seconda settimana dopo il trattamento, e regrediscono alla terza settimana.

Possono verificarsi leucopenia (in particolare neutropenia) e trombocitopenia severa di grado 3 e 4 OMS e possono essere letali o pericolose per la vita specialmente se associate a segni di tossicità gastrointestinale.

Alterazioni metaboliche e nutrizionali: aumenti reversibili in SGOT e SGPT sono stati segnalati di solito negli studi clinici come reazioni avverse al farmaco (nel 14% dei pazienti). Di solito queste alterazioni sono state asintomatiche e autolimitanti quando non associate a progressione della patologia maligna di base. Altri effetti meno frequenti sono perdita di peso, disidratazione, edemi periferici, iperbilirubinemia e aumento della fosfatasi alcalina.

Sistema muscolo-scheletrico e nervoso: artralgia e ipertonìa muscolare (di solito crampi muscolari) sono stati segnalati come possibili reazioni avverse al farmaco in meno del 2% dei pazienti che hanno ricevuto Tomudex durante gli studi clinici.

Cute, annessi cutanei e organi di senso: rash cutaneo è stato comunemente segnalato negli studi clinici (13% dei pazienti), talvolta associato a prurito. Altri effetti meno frequenti sono stati desquamazione, alopecia, sudorazione, alterazione del gusto e congiuntivite.

Sistema corporeo generale: gli effetti più frequenti negli studi clinici, sono stati astenia (46% dei pazienti) e febbre (20%), di solito di grado lieve o moderato dopo la prima settimana di trattamento con Tomudex e reversibili. Si può verificare astenia severa che può essere associata con malessere e sindrome di tipo influenzale. Altri effetti meno frequenti sono stati dolori addominali, dolore diffuso, cefalea, cellulite e sepsi.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti clinicamente sperimentati. Nel caso di somministrazione accidentale di sovradosaggio, i dati preclinici suggeriscono di prendere in considerazione la somministrazione di acido folinico che, dall'esperienza clinica con altri farmaci della stessa classe, può essere somministrato alla dose di 25 mg/m² per via endovenosa ogni 6 ore. Se aumenta l'intervallo di tempo tra la somministrazione di Tomudex e quella di acido folinico, l'efficacia di quest'ultimo nel contrastare gli effetti tossici può diminuire.

Le manifestazioni da sovradosaggio possono facilmente essere rappresentate da una forma di reazione avversa più grave di quanto atteso dalla somministrazione del farmaco. I pazienti devono quindi essere attentamente controllati per l'insorgenza di tossicità gastrointestinale ed ematologica. Per il trattamento di tali tossicità devono essere utilizzati un trattamento sintomatico e misure standard di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

ANTIMETABOLITI, ANALOGHI DELL'ACIDO FOLICO

Codice A.T.C.: L01BA03

Raltitrexed è un analogo dell'acido folico che appartiene alla famiglia degli anti-metaboliti ed ha una potente attività di inibizione verso l'enzima timidilato sintetasi (TS). Confrontato con altri antimetaboliti quali 5-fluorouracile o metotrexato, il raltitrexed agisce come diretto e specifico inibitore della TS. La TS è un enzima chiave nella sintesi ex novo della timidina trifosfato (TTP), un nucleotide richiesto esclusivamente per la sintesi dell'acido desossiribonucleico (DNA). L'inibizione della TS porta alla frammentazione del DNA e alla morte cellulare. Raltitrexed è trasportato all'interno della cellula per mezzo del carrier del folato ridotto (RFC) ed è quindi in larga misura poligluttammato per mezzo dell'enzima folil-poligluttammato sintetasi (FPGS) a forme poligluttammate che sono trattenute nelle cellule e che sono inibitori più potenti della TS. La poligluttammazione del raltitrexed accresce la potenza inibitoria della TS e aumenta la durata dell'inibizione della TS nelle cellule, il che può migliorare l'attività antitumorale. La poligluttammazione può anche contribuire ad un aumento della tossicità dovuta alla ritenzione del farmaco nei tessuti normali.

Durante gli studi clinici Tomudex alla dose di 3 mg/m² e.v. ogni 3 settimane ha dimostrato attività clinica antitumorale con un profilo di tossicità accettabile nei pazienti con carcinoma del colon retto in fase avanzata.

Sono stati condotti 4 ampi studi clinici con Tomudex nel carcinoma del colon retto in fase avanzata. Dei 3 studi comparativi, due non hanno evidenziato alcuna differenza statistica tra Tomudex e 5-fluorouracile più acido folinico in termini di sopravvivenza mentre uno studio ha evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore della combinazione 5-fluorouracile e acido folinico.

In tutti gli studi Tomudex in monoterapia è risultato efficace quanto la combinazione 5-fluorouracile e acido folinico in termini di percentuale di risposta obiettiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione endovenosa di 3 mg/m² determina una curva trifasica concentrazione-tempo. Le concentrazioni del picco osservato al termine dell'infusione sono seguite da una iniziale rapida diminuzione. Questa è seguita da una lenta fase di eliminazione.

I principali parametri farmacocinetici sono i seguenti:

MEDIA DEI PARAMETRI FARMACOCINETICI IN PAZIENTI CUI E' STATO SOMMINISTRATO RALTITREXED PER INFUSIONE ENDOVENOSA ALLA DOSE DI 3 mg/m²

C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	CL (ml/min)	CL _r (ml/min)	V _{ss} (L)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)
656	1856	51,6	25,1	548	1,79	198

Legenda: C_{max}: picco di concentrazione plasmatica; AUC: area sotto la curva concentrazione-tempo nel plasma; CL: Clearance; CL_r: Clearance renale; V_{ss}: Volume allo Steady State; t_{1/2β}: emivita della 2° fase (β); t_{1/2γ}: emivita finale.

La concentrazione massima di raltitrexed aumenta linearmente con la dose all'interno del range di dosi testate clinicamente.

Durante la somministrazione ripetuta a intervalli di 3 settimane non c'è stato accumulo plasmatico di raltitrexed clinicamente significativo nei pazienti con funzionalità renale normale.

A parte l'attesa poligluttammazione intracellulare, raltitrexed viene escreto immodificato principalmente nelle urine (circa 50%). Raltitrexed viene anche escreto nelle feci con l'eliminazione di circa il 15% della dose radioattiva nell'arco di 10 giorni. Nello studio con raltitrexed marcato con [¹⁴C] circa la metà del farmaco marcato non è stato recuperato durante il periodo di studio. Ciò suggerisce che una parte di raltitrexed è trattenuta nei tessuti, probabilmente sotto forma di raltitrexed poligluttammato, oltre il termine del periodo di osservazione (29 giorni). Nel 29° giorno sono state ritrovate negli eritrociti tracce di farmaco marcato.

La farmacocinetica di raltitrexed è indipendente dall'età e dal sesso. La farmacocinetica non è stata studiata nei bambini. L'insufficienza epatica di grado lieve o moderato porta a una modesta riduzione, inferiore al 25%, della clearance plasmatica. L'insufficienza renale di grado lieve o moderato (clearance della creatinina da 25 a 65 ml/min) porta a una riduzione significativa (circa del 50%) della clearance plasmatica di raltitrexed.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tollerabilità perivascolare condotti su animali non hanno evidenziato alcuna reazione irritante significativa.

Tossicità acuta

I valori approssimativi della DL₅₀ sono 875-1249 mg/Kg per il topo e superiore a 500 mg/Kg per il ratto. Nel topo i valori pari o superiori a 750 mg/Kg hanno causato morte dovuta a intossicazione generale.

Tossicità cronica

In studi nel ratto a somministrazione continuata per 1 mese e intermittente per 6 mesi, la tossicità è stata correlata completamente alla natura citotossica del farmaco. I principali organi bersaglio sono stati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo e i testicoli. In studi simili condotti nel cane i livelli cumulativi di dosi simili a quelle utilizzate in clinica, hanno provocato solo modificazioni farmacologicamente correlate alla proliferazione tissutale. Gli organi bersaglio nel cane sono stati quindi simili a quelli nel ratto.

Mutagenesi

Tomudex non è risultato mutagenico nel test di Ames o su test supplementari che hanno utilizzato E. coli o cellule di ovaio di criceto cinese. Tomudex ha provocato un aumento del danno cromosomico in test in vitro su linfociti umani. Questo effetto non si è ripetuto con l'aggiunta di timidina, confermando quindi che questo danno è dovuto alla natura anti-metabolica del farmaco. Uno studio in vivo sul micronucleo nel ratto ha indicato che a livelli di dose citotossici, Tomudex è in grado di causare un danno a livello cromosomico nel midollo osseo.

Riproduzione

Studi sulla fertilità nel ratto hanno dimostrato che Tomudex può provocare un deterioramento della fertilità maschile. La fertilità ritorna ad essere normale dopo 3 mesi dalla sospensione del trattamento. Tomudex ha provocato mortalità embrionale e anomalie fetale in ratte gravide.

Carcinogenesi

Il potenziale carcinogenico di Tomudex non è stato studiato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Ad oggi non ci sono informazioni su incompatibilità e di conseguenza Tomudex non può essere somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

6.3 Periodo di Validità

Tomudex è stabile 3 anni se non conservato al di sopra di 25°C e protetto dalla luce.

Una volta ricostituito Tomudex è chimicamente stabile per 24 ore a 25°C in normali condizioni di luce. Per le raccomandazioni sulla conservazione vedere la sez. 6.6.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C. Tenere il flaconcino nell'astuccio di cartone per proteggere il prodotto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tomudex è confezionato in flaconcini in vetro chiaro neutro tipo I da 5 ml, con una chiusura in gomma bromobutilica e una ghiera in alluminio con una copertura in plastica. I flaconcini sono confezionati in astucci singoli per proteggere il prodotto dalla luce.

- Confezione da 1 flaconcino da 2 mg -

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Tomudex deve essere ricostituito aggiungendo al contenuto di ciascun flaconcino (contenente 2 mg di raltitrexed) 4 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili in modo da ottenere una soluzione 0,5 mg/ml. La dose individuata per ogni singolo paziente deve essere ulteriormente diluita in 50-250 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di soluzione di destrosio (glucosio) 5% e somministrata per breve infusione endovenosa nell'arco di 15 minuti.

Nè Tomudex nè le sostanze specificate per la ricostituzione o diluizione contengono conservanti o agenti batteriostatici. Tomudex deve quindi essere ricostituito e diluito in condizioni asettiche ed utilizzato al più presto possibile. La soluzione ricostituita di Tomudex può essere conservata in frigorifero (+2°C/+8°C) fino a 24 ore.

Si raccomanda che la somministrazione della soluzione ottenuta dopo diluizione in soluzione di sodio cloruro 0,9% o di destrosio (glucosio) 5%, venga iniziata il più presto possibile dopo la preparazione. Tale soluzione deve essere usata completamente entro 24 ore dalla preparazione del prodotto ricostituito o eliminata.

Le soluzioni ricostituite o diluite non necessitano di essere protette dalla luce.

Non conservare flaconcini parzialmente usati o soluzioni ricostituite per l'eventuale successivo uso nel paziente.

Qualsiasi rimanenza di prodotto ricostituito o diluito deve essere eliminata con le procedure previste per i citotossici.

Tomudex deve essere ricostituito da personale esperto in area designata per la ricostituzione di agenti citotossici. Preparazioni a base di citotossici quali Tomudex non devono essere maneggiate da donne in gravidanza.

La ricostituzione deve essere effettuata normalmente in una struttura a contenimento parziale con sistemi di estrazione quali cappe a flusso laminare e le superfici di lavoro devono essere ricoperte da carta usa e getta di tipo assorbente con il retro plastificato.

Devono essere indossati adeguati abiti protettivi, compresi guanti chirurgici e occhiali monouso. In caso di contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua. In caso di schizzi accidentali negli occhi irrigare con acqua corrente, tenendo distanti le ciglia, per almeno 10 minuti. Consultare un medico.

Qualsiasi traboccamento deve essere pulito usando le procedure standard.

Il materiale da distruggere deve essere eliminato tramite inceneritore con le procedure previste per gli agenti citotossici.

7. Titolare A.I.C.

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Volta
Via F. Sforza
Basiglio (MI)

8. Numero di A.I.C.

Confezione da 1 flaconcino. - A.I.C.: 031251010

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Data di AIC: Aprile 1997.

10. Data di revisione del testo

Agosto 2003

