

ALLEGATO III
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vedere Allegato 1

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di SERDOLECT da 4 mg contiene: Sertindolo 4 mg.
Una compressa di SERDOLECT da 8 mg contiene: Sertindolo 8 mg.
Una compressa di SERDOLECT da 12 mg contiene: Sertindolo 12 mg.
Una compressa di SERDOLECT da 16 mg contiene: Sertindolo 16 mg.
Una compressa di SERDOLECT da 20 mg contiene: Sertindolo 20 mg.
Una compressa di SERDOLECT da 24 mg contiene: Sertindolo 24 mg.

Per gli eccipienti vedi 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Descrizione delle compresse:

4 mg: compresse bianche, ovali, biconvesse, riportanti "S4" su un lato
8 mg: compresse bianche, ovali, biconvesse, riportanti "S8" su un lato
12 mg: compresse bianche, ovali, biconvesse, riportanti "S12" su un lato
16 mg: compresse bianche, ovali, biconvesse, riportanti "S16" su un lato
20 mg: compresse bianche, ovali, biconvesse, riportanti "S20" su un lato
24 mg: compresse bianche, ovali, biconvesse, riportanti "S24" su un lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sertindolo è indicato per il trattamento della schizofrenia.

Come conseguenza delle problematiche inerenti la sicurezza cardiovascolare, sertindolo deve essere utilizzato solo nei pazienti intolleranti ad almeno un altro antipsicotico.

Sertindolo non deve essere utilizzato in situazioni d'emergenza per la terapia sintomatica d'urgenza di pazienti acuti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sertindolo va somministrato per via orale una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo. Nei pazienti nei quali è richiesta sedazione può essere somministrato insieme a una benzodiazepina.

Nota: E' richiesto il monitoraggio dell'ECG prima e durante il trattamento con sertindolo: vedi sezione 4.4

Titolazione-Aumento graduale della dose.

Tutti i pazienti devono iniziare il trattamento con sertindolo 4 mg al giorno. La dose deve essere aumentata di 4 mg dopo 4 -5 giorni a ciascun dosaggio intermedio, fino al raggiungimento della dose giornaliera ottimale di mantenimento, compresa tra 12 e 20mg. Durante la fase iniziale di aumento graduale delle dosi si possono verificare sintomi di ipotensione ortostatica, dovuti alla attività

α_1 -bloccante di sertindolo. Una dose iniziale di 8 mg o un aumento rapido delle dosi comporta un rischio significativamente maggiore di ipotensione ortostatica.

Mantenimento

In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a 20mg al giorno. Solo in casi eccezionali può essere considerata la dose di 24mg in quanto gli studi clinici non hanno dimostrato un miglioramento consistente dell'efficacia sopra i 20mg ed inoltre il prolungamento del QT può aumentare al limite superiore del range di dosaggio

Monitorare la pressione sanguigna durante l'aumento graduale della dose e nella prima fase del trattamento di mantenimento.

Anziani

Uno studio di farmacocinetica non ha evidenziato differenze tra soggetti giovani ed anziani. Tuttavia negli studi clinici vi sono pochi dati per pazienti oltre 65 anni. Pertanto fino a che non sia disponibile un'ulteriore esperienza clinica, il prodotto deve essere usato con cautela negli anziani. Un aumento più graduale delle dosi e dosi di mantenimento più basse possono essere appropriate in pazienti anziani.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni

L'efficacia e la tollerabilità di sertindolo nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Ridotta funzionalità renale

Sertindolo può essere somministrato alle dosi comunemente consigliate anche in pazienti con compromissione renale (vedi sezione 4.3). Il profilo farmacocinetico di sertindolo non risulta modificato dall'emodialisi.

Ridotta funzionalità epatica

I pazienti con compromissione epatica di lieve/media gravità richiedono un aumento più graduale delle dosi ed una dose di mantenimento più bassa.

Aumento graduale delle dosi di sertindolo in pazienti che hanno in precedenza interrotto il trattamento

Nei pazienti che hanno interrotto da meno di una settimana l'assunzione di sertindolo e che ne riprendano il trattamento, non è necessario un aumento graduale delle dosi e la dose di mantenimento può essere direttamente ripristinata. In ogni altro caso dovrà essere seguito lo schema consigliato di aumento graduale delle dosi. Effettuare un ECG prima di riprendere il trattamento con sertindolo.

Passaggio da altri antipsicotici

Il trattamento con sertindolo può essere iniziato seguendo lo schema consigliato di aumento graduale delle dosi, contemporaneamente con l'interruzione di altri antipsicotici orali. I pazienti in trattamento con antipsicotici depot dovranno iniziare sertindolo in sostituzione della prevista iniezione depot.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a sertindolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Sertindolo è controindicato in pazienti con storia nota di ipokalemia o ipomagnesiemia non corretta.

Sertindolo è controindicato in pazienti con storia di patologie cardiovascolari clinicamente significative, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, aritmia o bradicardia (<50 battiti al minuto).

Inoltre, il trattamento con sertindolo non deve essere iniziato in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o con storia familiare di questa malattia, ed in pazienti con noto prolungamento acquisito dell'intervallo QT (QTc sopra 450 msec negli uomini e 470 msec nelle donne).

Sertindolo è controindicato in pazienti in trattamento con farmaci che prolungano l'intervallo QT. Le classi principali comprendono:

- antiaritmici classe Ia e III (e.g. chinidina, amiodarone, sotalolo, dofetilide)
- alcuni antipsicotici (e.g. tioridazina)
- alcuni macrolidi (e.g. eritromicina)
- alcuni antistaminici (e.g. terfenadina)
- alcuni antibiotici chinolonici (e.g. gatifloxacina)

Tale lista non è esaustiva, sono controindicati anche quei farmaci non facenti parte di queste classi ma noti per aumentare l'intervallo QT (e.g. cisapride, litio).

La Co-somministrazione di sertindolo con farmaci che inibiscono in modo significativo gli enzimi 3A del citocromo P450 epatico è controindicata (vedere sezione 4.5). Le classi principali comprendono:

- agenti antifungini "azolici" (e.g. itraconazolo) in trattamento sistemico
- antibiotici macrolidi (e.g. eritromicina)
- Inibitori della proteasi - HIV (e.g. indinavir)

Tale lista non è esaustiva, sono controindicati anche quei farmaci non facenti parte di queste classi ma noti per inibire in modo significativo gli enzimi CYP3A (e.g. cimetidina).

Sertindolo è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Cardiovascolari

Gli studi clinici hanno evidenziato che sertindolo prolunga l'intervallo QT in misura maggiore rispetto ad altri antipsicotici. Il prolungamento QT medio è maggiore al limite superiore dell'intervallo di dosaggio raccomandato (20 e 24 mg). Il prolungamento dell'intervallo QTc in alcuni farmaci è associato al rischio di aritmie del tipo Torsades de Points (TdP) (una tachicardia ventricolare polimorfica potenzialmente fatale), e a morti improvvise. Tuttavia I dati clinici e preclinici non sono stati in grado di confermare se sertindolo è più aritmogenico di altri antipsicotici. Sertindolo deve essere perciò utilizzato solo nei pazienti intolleranti ad un altro antipsicotico.

Monitoraggio dell' ECG :

- Il monitoraggio dell'ECG è obbligatorio prima di iniziare e durante il trattamento con sertindolo. L'ECG dovrebbe essere effettuato in mattinata, utilizzando preferibilmente le formule Bazett o Fridericia per il calcolo del QTc.
- Il monitoraggio ECG deve essere condotto in condizioni basali: sertindolo è controindicato quando l'intervallo QTc osservato è maggiore di 450 msec per gli uomini e 470 msec per le donne.
- Quando si raggiunge lo stato stazionario, dopo circa 3 settimane o al raggiungimento dei 16mg di dose, effettuare un altro ECG.
- Durante il trattamento di mantenimento, le misurazioni dell'ECG devono essere effettuate prima e dopo ogni incremento nella dose. Se, durante il trattamento con sertindolo, viene osservato un intervallo QTc di più di 500 msec si raccomanda di interrompere il trattamento con sertindolo. Per pazienti con sintomi quali palpitazioni, convulsioni o sincopi, che possono indicare una aritmia, è necessario condurre una valutazione urgente dei parametri del paziente, ECG incluso.
- Si raccomanda di effettuare un ECG dopo l'inizio del trattamento o l'aumento di dosaggio con un farmaco concomitante che può aumentare la concentrazione di sertindolo (vedere sezione 4.5).

Il rischio di un prolungamento del QT è maggiore in pazienti in politrattamento con un farmaco che prolunga l'intervallo QTc o con un farmaco che inibisce il metabolismo di sertindolo (vedere sezione 4.3).

Prima di iniziare il trattamento con sertindolo in pazienti a rischio di disordini significativi dell'equilibrio elettrolitico è necessario misurare i livelli serici basali di potassio e magnesio. Livelli serici bassi di potassio e magnesio devono essere corretti prima di iniziare il trattamento. Si

raccomanda di monitorare i livelli serici di potassio in caso di vomito, diarrea, nel caso di trattamento con diuretici che causano la deplezione di potassio o in altri disordini elettrolitici.

Considerando che negli anziani vi è un aumento del rischio di patologie cardiovascolari, utilizzare sertindolo con cautela in questa popolazione (vedere sezione 4.2)

Durante la fase iniziale di aumento graduale delle dosi si possono verificare sintomi di Ipotensione ortostatica, dovuti alla attività α_1 -bloccante di sertindolo.

I farmaci antipsicotici possono inibire gli effetti dei farmaci dopamino-agonisti. Sertindolo dovrebbe pertanto essere usato con cautela in pazienti con morbo di Parkinson.

Alcuni SSRIs, come fluoxetina e paroxetina (potenti inibitori del CYP2D6), possono aumentare i livelli plasmatici di sertindolo di un fattore da 2 a 3 (vedere sezione 4.5).

Ridotta funzionalità epatica:

I pazienti con disfunzione epatica di lieve/media entità devono essere controllati attentamente. E' consigliabile un aumento più graduale delle dosi ed una dose di mantenimento più bassa.

Discinesia tardiva:

La discinesia tardiva è considerata causata da una ipersensibilità recettoriale dopaminergica nei gangli della base quale conseguenza del blocco recettoriale prolungato da parte dei farmaci antipsicotici. Una bassa incidenza di sintomi extrapiramidali è stata osservata negli studi clinici con sertindolo (simile a quella evidenziata con placebo). Tuttavia il trattamento a lungo termine con farmaci antipsicotici (specialmente a dosi elevate) è associato al rischio di discinesia tardiva. Qualora appaiano segni di discinesia tardiva, prendere in considerazione una riduzione della dose o l' interruzione del trattamento.

Convulsioni:

Sertindolo deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi positiva per crisi convulsive.

Sindrome Neurolettica Maligna:

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

L'aumento dell'intervallo QT dovuto al trattamento con sertindolo può venire esacerbato dalla co-somministrazione con altri farmaci noti per aumentare l'intervallo QT. La co-somministrazione con questi farmaci è pertanto controindicata (vedere sezione 4.3).

Sertindolo è estesamente metabolizzato dagli isoenzimi CYP2D6 e CYP3A del sistema del citocromo P450. Il CYP2D6 presenta polimorfismo nella popolazione, ed entrambi gli isoenzimi possono essere inibiti da una serie di farmaci psicotropi ed altri.

CYP2D6:

Le concentrazioni plasmatiche di sertindolo sono elevate di un fattore 2-3 in pazienti che assumono terapia concomitante con fluoxetina o paroxetina (inibitori potenti del CYP2D6), per cui possono essere necessarie dosi di mantenimento ridotte di sertindolo. Anche se non indagati, effetti simili sono prevedibili con chinidina (potente inibitore del CYP2D6), che è noto inoltre indurre un prolungamento dell'intervallo QT (vedi sezione 4.3). Altri inibitori potenziali del CYP2D6 (come sertralina, antidepressivi triciclici e propranololo) non sembrano modificare le concentrazioni plasmatiche di sertindolo. Gli studi *in vitro* hanno mostrato che le alte concentrazioni di sertindolo e dei suoi metaboliti principali inibiscono l' attività del CYP2D6. Sertindolo è ritenuto un debole inibitore dei substrati del CYP2D6 poichè il metabolismo del destrometorfano è risultato solo lievemente interessato durante il trattamento con sertindolo.

I substrati dell'isoenzima CYP2D6 includono beta-bloccanti, farmaci antiaritmici, alcuni antiipertensivi ed un ampio numero di neurolettici ed antidepressivi. Il CYP2D6 è fortemente inibito da chinidina, fluoxetina e paroxetina.

CYP3A:

Le interazioni osservate con i substrati del CYP3A sono di lieve entità e clinicamente non rilevanti. Incrementi minori (<25%) delle concentrazioni plasmatiche di sertindolo sono stati osservati con gli antibiotici macrolidi (per es. eritromicina, inibitore del CYP3A) e con i calcio-antagonisti (deboli inibitori del CYP3A). Nei lenti metabolizzatori del CYP2D6 l'effetto inibitorio può essere più ampio dal momento che potrebbe essere compromessa l'eliminazione di sertindolo da parte di entrambi CYP2D6 e CYP3A. Ketoconazolo ed itraconazolo sono entrambi inibitori potenti del CYP3A (vedere sezione 4.3).

I substrati dell'isoenzima CYP3A includono gli immunomodulatori, i calcio-antagonisti e gli antiaritmici di classe III. I più conosciuti inibitori del CYP3A sono cimetidina, agenti antimicotici azolici, inibitori delle proteasi – HIV, e gli antibiotici macrolidi. La co-somministrazione di sertindolo con inibitori del CYP3A è controindicata in quanto può portare ad un aumento significativo dei livelli di sertindolo (vedere sezione 4.3).

Il metabolismo di sertindolo è significativamente potenziato dai farmaci noti induttori degli isoenzimi CYP, in particolare carbamazepina e difenilidantoina, che possono pertanto ridurre le concentrazioni plasmatiche di sertindolo di un fattore da 2 a 3. La ridotta efficacia antipsicotica in pazienti che assumono tali farmaci o altri induttori epatici potrebbe richiedere un aggiustamento del dosaggio di sertindolo fino alle dosi massime consigliate.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'innocuità di sertindolo in gravidanza non è stata stabilita.

Gli studi di riproduzione animale non hanno evidenziato effetti teratogeni del sertindolo. In uno studio di tossicità peri/postnatale nel ratto è stata evidenziata una ridotta fertilità della prole a dosi comprese nell' intervallo terapeutico per l'impiego nell' uomo (vedi sezione 5.3).

Pertanto sertindolo non deve essere utilizzato durante la gravidanza

Allattamento

Non sono stati effettuati studi durante l'allattamento, si prevede comunque che sertindolo venga escreto nel latte materno.

In caso il trattamento con sertindolo venga considerato necessario, prendere in considerazione un eventuale sospensione dell'allattamento

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

Sertindolo non ha effetti sedativi. Tuttavia ai pazienti dovrebbe essere consigliato di astenersi dalla guida e dall'impiego di macchinari durante l'assunzione di sertindolo finché non sia nota la sensibilità individuale a tali effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse

Negli studi clinici gli effetti indesiderati associati all'uso di sertindolo con un'incidenza maggiore del 1% e significativamente diversi da quelli indotti da placebo sono stati (in ordine decrescente di frequenza): rinite/congestione nasale, alterata ejaculazione (ridotto volume dell'ejaculato), vertigini, xerostomia, ipotensione ortostatica, aumento di peso, edema periferico, dispnea, parestesie, e prolungamento dell'intervallo QT (vedere sezione 4.4).

Sintomi extrapiramidali (EPS)

L'incidenza di effetti collaterali di tipo EPS in pazienti trattati con sertindolo è stata simile a quella osservata nei pazienti che assumevano placebo. Inoltre in studi clinici controllati con placebo la percentuale dei pazienti trattati con sertindolo che hanno richiesto l'associazione di farmaci anti-EPS è risultata sovrapponibile a quella dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

Alcune reazioni avverse possono verificarsi all'inizio del trattamento per poi diminuire di intensità con la continuazione del trattamento come per esempio l'ipotensione ortostatica.

La tabella sotto riportata elenca le reazioni avverse classificate per sistema organico e frequenza:

Molto comuni (>10%)

Comuni (1-10%)

Non comuni (0.1-1%)

Rari (0.01-0.1%)

Molto rari (<0.01%)

Disturbi nutrizionali e metabolici

Non comune Iperglicemia

Disturbi del sistema nervoso

Comuni vertigini, parestesia

Non comuni Sincope, convulsioni, disturbi del movimento (in particolare discinesia tardiva, vedere sezione 4.4)

Disturbi cardiaci

Comuni edema periferico

Non comuni Torsades de Points (vedere sezione 4.4)

Disturbi vascolari

Comuni Ipotensione ortostatica (vedere sezione 4.4)

Disturbi a livello respiratorio, toracico e mediastinico

Molto comuni rinite/congestione nasale

Comuni dispnea

Disturbi gastrointestinali

Comuni xerostomia

Disturbi del sistema riproduttivo disturbi al seno

Comuni alterata ejaculazione (ridotto volume dell'ejaculato)

E' noto che i farmaci antipsicotici aumentano i livelli serici di prolattina mediante il blocco della dopamina. I pazienti trattati con sertindolo hanno mostrato livelli di prolattina nei limiti della normalità sia in studi a breve termine che per esposizione protratta (1 anno) a sertindolo.

Sertindolo non possiede effetti sui recettori muscarinici e istaminici H₁. Ciò è confermato dall'assenza di effetti anticolinergici e sedativi correlati con tali recettori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sertindolo viene eliminato per via metabolica epatica, con un'emivita terminale media di circa 3 giorni. La clearance di sertindolo si riduce con dosi ripetute ad una media di 14 l/h (le donne hanno una clearance apparente inferiore di circa il 20% rispetto agli uomini, anche se le clearances massa-dipendente corrette sono confrontabili). Pertanto per somministrazioni ripetute l'accumulo è maggiore di quello prevedibile per dose singola, a causa di un'aumentata biodisponibilità sistemica. Tuttavia allo stato stazionario la clearance non è dose-dipendente e le concentrazioni sono proporzionali alla dose. Esiste una discreta variabilità interindividuale nella farmacocinetica di sertindolo riferibile al polimorfismo del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). I pazienti con deficit di questo isoenzima epatico hanno clearance di sertindolo pari a 1/2 o 1/3 di quella dei rapidi metabolizzatori del CYP2D6. I pazienti lenti metabolizzatori (fino al 10% della popolazione) avranno pertanto livelli plasmatici 2-3 volte superiori alla norma. Le concentrazioni di sertindolo non sono predittive dell'effetto terapeutico nel singolo paziente, per cui l'individualizzazione della dose si raggiunge più agevolmente mediante la valutazione dell'effetto terapeutico e della tollerabilità.

Assorbimento

Sertindolo viene ben assorbito con un t_{max} dopo somministrazione orale di circa 10 ore. Diversi dosaggi sono bioequivalenti. Il cibo e gli antiacidi alluminio-magnesio non hanno effetti clinicamente significativi sulla velocità o estensione dell'assorbimento di sertindolo.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V_β/F) di sertindolo per dosi ripetute è approssimativamente 20 l/Kg. Sertindolo è legato alle proteine plasmatiche per circa il 99.5%, principalmente all'albumina ed alla α₁-glicoproteina acida. In pazienti trattati con le dosi consigliate, il 90% delle concentrazioni misurate si colloca sotto i 140 ng/ml (circa 320 nmol/l). Sertindolo penetra negli eritrociti con un rapporto sangue/plasma di 1.0. Sertindolo attraversa prontamente la barriera emato-encefalica e placentare.

Metabolismo

Nell'uomo due metaboliti sono stati identificati nel plasma: deidrosertindolo (per ossidazione dell'anello imidazolidinonico) e norsertindolo (per N-dealchilazione). Le concentrazioni di deidrosertindolo e norsertindolo rappresentano circa l'80% ed il 40% rispettivamente della molecola d'origine allo stato stazionario. L'attività di sertindolo è principalmente dovuta al composto d'origine mentre i metaboliti non sembrano possedere effetti farmacologici significativi nell'uomo.

Escrezione

Sertindolo e i suoi metaboliti sono eliminati molto lentamente, con un recupero totale del 50-60% della dose orale radiomarcata dopo 14 giorni dalla somministrazione. Circa il 4% della dose viene eliminata per via urinaria come farmaco d'origine e metaboliti, di cui meno dell'1% della dose come farmaco d'origine. L'eliminazione con le feci è la principale via di escrezione, che rappresenta la parte restante del farmaco d'origine e dei metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi effettuati sugli animali è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT nell' ECG probabilmente dovuto alla inibizione del canale del potassio ritardante rettificante (I_{Kr}, HERG). Comunque sertindolo mostra assenza di precoce post-depolarizzazione nelle fibre di purkinje cardiache del cane e del coniglio. Le dopo polarizzazioni precoci sono considerate essenziali per l'avvio della Torsione di Punta. Sertindolo non induce aritmie ventricolari da Torsione di punta nel

nodo atrioventricolare asportato dal cuore di coniglio malgrado evidenze sperimentali di ipokalemia grave (1.5 mmol) e bradicardia. Comunque l'extrapolazione all'uomo dei dati riferiti agli animali per quanto riguarda il prolungamento QT e l'aritmia deve essere effettuata con cautela per significative differenze inter-specie.

Sertindolo ha una bassa tossicità acuta. Negli studi di tossicità cronica nel ratto e nel cane (3-5 volte l'esposizione clinica) sono stati osservati diversi effetti. Tali effetti sono in linea con le proprietà farmacologiche del farmaco.

Studi di riproduzione nell'animale hanno mostrato che sertindolo non ha effetti teratogeni. Nel ratto l'esposizione durante l'ultimo periodo di gravidanza e durante l'allattamento è risultata in una riduzione di fertilità della prole a dosi comprese nell'intervallo terapeutico per l'impiego nell'uomo (0.2 mg/Kg/die), a dosi maggiori si verifica una diminuzione della sopravvivenza della prole nel primo periodo di allattamento, dell'aumento di peso e un ritardo nello sviluppo della prole per dosi che producono tossicità nella madre.

La capacità di accoppiamento e la fertilità sono state influenzate nei ratti maschi adulti a dosi di 0.14mg/kg/die e oltre. La compromissione della fertilità degli adulti, che era reversibile, è stata riferita al profilo farmacologico di sertindolo.

In una serie di studi *in vitro* ed *in vivo* di tossicità genetica sertindolo non è risultato tossico. Gli studi di carcinogenesi nel topo e nel ratto non hanno indicato alcun rischio di sviluppo di neoplasie per l'impiego clinico di sertindolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido di mais, lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosio, magnesio stearato, macrogol 400).

Rivestimento

idrossipropilmetilcellulosa, titanio biossido (E171), macrogol 400.

6.2 Incompatibilità

Non note pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare le compresse nel contenitore originale al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- blister di PVC/PVdC (bianco o trasparente) e alluminio, inserito in un astuccio di cartone annerito all'interno, contenente 20, 28, 30, 50, 98 o 100 compresse
- contenitori di polipropilene grigio da 100 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna precauzione speciale

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO