

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Italprid 100 mg compresse

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Una compressa contiene principio attivo: tiapride 100 mg (pari a 111,2 mg di cloridrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compresse per somministrazione orale.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Movimenti involontari, coreici in particolari. Quadri ipercinetici di tipo funzionale. Sindromi cefalalgiche ad eziologia diversa. Disturbi del comportamento con agitazione ed ansietà nelle sindromi alcoliche acute e croniche e nell'anziano.

Alterazione della mobilità gastro-intestinale. Discinesie gastro-intestinali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia e la via di somministrazione vanno adattate dal medico al tipo ed alla gravità del quadro clinico.

Nell'adulto, nelle manifestazioni dell'etilismo cronico 1 - 2 compresse al giorno.

Nei disturbi del comportamento dell'anziano; negli stati di agitazione cronica 1-2 compresse al giorno. Nei movimenti anormali 3-6 compresse a seconda della gravità della sintomatologia.

Cefalalgie: 1-3 compresse al giorno, aumentabili sino a 4 nei casi più gravi.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

4.3 Controindicazioni

- Ipsensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Concomitanti tumori prolattino-dipendenti (es. prolattinomi della ghiandola pituitaria) e cancro del seno.
- Feocromocitoma: in pazienti con feocromocitoma sono stati segnalati gravi episodi di ipertensione durante il trattamento con antidopaminergici, includendo alcune benzamidi. Pertanto, la prescrizione del farmaco è controindicata in pazienti con feocromocitoma, accertato o presunto.
- Associazione con levodopa o altri farmaci dopaminergici (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Come con altri neurolettici può insorgere la Sindrome Neurolettica Maligna (S.N.M.), complicazione potenzialmente fatale, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmia); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Sono stati osservati casi con caratteristiche atipiche come perdita della rigidità muscolare o ipertonia e febbre bassa. In caso di S.N.M. o di ipertermia di origine sconosciuta, il trattamento con tiapride deve essere sospeso e si deve istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione) ed un monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.8). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa di una terapia con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Evitare di assumere bevande alcoliche. Particolare precauzione dovrebbe essere osservata quando il farmaco è somministrato, per esempio nel trattamento dell'alcolismo. Durante la somministrazione di Italprid tenersi a pronti a fronteggiare eventuali casi di ipovolemia od ipotensione ortostatica.

Tiapride non deve venire utilizzato, se non in casi eccezionali, in pazienti con morbo di Parkinson.

I neurolettici possono abbassare la soglia epilettogena benchè tale effetto non sia stato valutato con tiapride.

Pertanto, i pazienti epilettici devono essere attentamente monitorati durante la terapia con tiapride.

In caso di insufficienza renale la dose di tiapride deve essere ridotta a causa di un possibile rischio di coma dovuto a sovradosaggio (vedere paragrafo 4.2 e 4.9).

Somministrare con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari (alterazioni emodinamiche, particolarmente ipotensione) o con una storia familiare del prolungamento QT.

Prolungamento dell'intervallo QT

Tiapride può indurre il prolungamento dell'intervallo QT. Com'è noto questo effetto potenzia il rischio di aritmia ventricolare grave come la torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Prima della somministrazione e se possibile, in

accordo con il quadro clinico del paziente, è raccomandato monitorare i fattori che possono favorire l'insorgenza di disordini del ritmo come ad esempio:

- bradicardia, meno di 55 battiti al minuto (bpm),
- squilibrio degli elettroliti in particolare ipokaliemia,
- prolungamento congenito dell'intervallo QT,
- trattamenti in corso con farmaci che producono bradicardia pronunciata (<55 bpm), squilibrio degli elettroliti, diminuzione della conduzione intracardiaca o prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti anziani, tiapride, come gli altri neurolettici deve essere utilizzata con particolare cautela, per il possibile rischio di ipotensione, di diminuzione del livello di coscienza e coma.

Con gli antipsicotici, compreso tiapride, sono state segnalate leucopenia, neutropenia e agranulocitosi. Infezioni inspiegabili o febbre possono indicare discrasia ematica (vedere paragrafo 4.8), che richiedono un'immediata indagine ematologica. I pazienti con neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili <1000/mm³) devono sospendere tiapride ed essere monitorati fino al ripristino dei normali valori della conta leucocitaria.

Ictus

Italprid deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per ictus. In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti anziani con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti.

Pazienti anziani con demenza

Aumento del rischio di morte in pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza, trattata con farmaci antipsicotici. In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Sebbene le cause di morte durante gli studi clinici con antipsicotici atipici siano state varie, la maggior parte è sembrata essere o di natura cardiovascolare (ad es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (ad es. polmonite). Studi osservazionali suggeriscono che, come con i farmaci antipsicotici atipici, anche il trattamento con farmaci antipsicotici convenzionali possa incrementare la mortalità. La misura in cui il rilievo di una maggiore mortalità negli studi osservazionali può essere attribuita ai farmaci antipsicotici piuttosto che ad alcune caratteristiche peculiari dei pazienti non è chiara.

Tromboembolia venosa

Casi di tromboembolia venosa (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati, prima e durante il trattamento con Italprid e devono essere adottate delle misure preventive.

Tumore al seno

Tiapride può aumentare i livelli di prolattina. È necessario prestare attenzione e monitorare frequentemente i pazienti con una storia personale o familiare di tumore al seno, durante la terapia con tiapride.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie aumenta.

• Associazioni controindicate

Levodopa: antagonismo reciproco tra levodopa e neurolettici. Non somministrare levodopa in pazienti con sintomi extrapiramidali da neurolettici. Qualora fosse necessario impiegare un neurolettico in pazienti parkinsoniani trattati con levodopa, somministrare clopromazina o levopromazina.

Agonisti dopaminergici, esclusi i pazienti con malattia di Parkinson (cabergolina, quinagolide), a causa dell'antagonismo reciproco tra agonisti dopaminergici e neurolettici.

• Associazioni non raccomandate

Alcool: l'alcool potenzia l'effetto sedativo dei neurolettici. Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di farmaci contenenti alcool. L'alterazione dello stato di vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli o usare macchinari.

Associazione con i seguenti farmaci che possono indurre torsione di punta o prolungamento dell'intervallo QT:

- Farmaci che inducono bradicardia, in particolare antiaritmici della classe Ia, beta-bloccanti, alcuni antiaritmici della classe II, bloccanti dei canali del calcio che inducono bradicardia come diltiazem e verapamil, clonidina,

guanfacina e digitalici, pilocarpina, inibitori della colinesterasi. Effettuare un monitoraggio clinico ed elettrocardiografico nel caso in cui la somministrazione concomitante sia necessaria.

- Farmaci che provocano uno squilibrio degli elettroliti in particolare ipokaliemia: diuretici, lassativi stimolanti, amfotericina B e.v., glicocorticoidi, tetracosactidi. L'ipokaliemia deve essere corretta prima dell'inizio del trattamento e si deve assicurare un monitoraggio clinico, elettrolitico ed elettrocardiografico.
- Antiaritmici della classe Ia come chinidina, idrochinidina, disopiramide.
- Antiaritmici della classe III come amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide.
- Alcuni neurolettici come sultopride, pipotiazina, sertindolo, veralipride, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, pimozide, aloperidolo, droperidolo, flufenazina, pipamperone, flupentixolo, zuclopentixolo, tioridazina.
- Alcuni farmaci antiparassitari come alofantrina, lumefantrina, pentamidina
- Altri farmaci come eritromicina e.v, spiramicina e.v., moxifloxacina, sparfloxacina, bepridil, cisapride, difemanil, mizolastina, vincamina e.v., imipramina, antidepressivi, litio. Se possibile interrompere il trattamento con il farmaco che può dare torsione di punta, ad eccezione degli agenti antinfettivi. Se non è possibile evitare la terapia di associazione verificare l'intervallo QT prima di iniziare il trattamento e monitorare l'ECG.

Agonisti dopaminergici ad esclusione di levodopa (amantadina, apomorfina, bromocriptina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexolo, ropinirolo, selegilina) nei pazienti con malattia di Parkinson. Antagonismo reciproco degli effetti tra agonisti dopaminergici e neurolettici. Gli agonisti dopaminergici possono indurre o accentuare i disturbi psicotici. Quando non è possibile evitare la terapia neurolettica nei pazienti con malattia di Parkinson trattati con agonisti dopaminergici, questi devono essere diminuiti gradualmente e interrotti (la sospensione improvvisa di agonisti dopaminergici può indurre la sindrome neurolettica maligna).

Metadone

Aumento del rischio di aritmia ventricolare, in particolare torsione di punta.

• Associazioni che richiedono particolare attenzione

- Beta-bloccanti nell'insufficienza cardiaca (bisoprololo, carvedilolo, metoprololo, nebivololo). Aumento del rischio di aritmia ventricolare, in particolare torsione di punta. Sono necessari monitoraggio clinico e elettrocardiografico.
 - Antiipertensivi (tutti): effetto antiipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
 - Farmaci che deprimono l'attività del Sistema Nervoso Centrale: derivati dalla morfina (analgesici, antitosse e terapia oppioidi di sostituzione), antistaminici anti-H1 ad azione sedativa, barbiturici, benzodiazepine, tranquillanti non benzodiazepinici, ipnotici, neurolettici, antidepressivi sedativi (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antiipertensivi ad azione centrale, anestetici, analgesici, altri farmaci: baclofene, talidomide, pizotifene.
- Aumento della depressione centrale. Un'insufficiente attenzione può rendere pericoloso guidare veicoli e utilizzare macchinari.
- Beta-bloccanti (eccetto esmololo, sotalolo, e i beta-bloccanti usati nell'insufficienza cardiaca)
 - Effetto vasodilatatore e rischio di ipotensione, in particolare ipotensione posturale (effetto additivo).
 - Derivati dei nitrati e relativi composti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di tiapride non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usino un metodo contraccettivo efficace. Durante la gravidanza il farmaco deve essere utilizzato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del Medico.

I dati relativi all'uso di tiapride in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Tiapride attraversa la placenta. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei nati da madri trattate per lunghi periodi con alte dosi di neurolettici, sono stati descritti rari casi di sindromi extrapiramidali (ipertonìa, tremore). Tiapride usato nell'ultimo periodo di gravidanza, in particolare ad alte dosi, potrebbe indurre:

- manifestazioni atropiniche aumentate dall'uso concomitante di farmaci antiparkinson: tachicardia, ipereccitabilità, distensione addominale, meconio ritardato;
- sedazione.

Il monitoraggio del neonato dovrà tenere conto degli effetti sopra menzionati. È consigliabile monitorare la funzionalità neurologica e gastrointestinale in caso di trattamento associato con farmaci antiparkinson. Tale monitoraggio dovrà essere esteso anche al neonato. Se possibile, al termine della gravidanza è preferibile ridurre il dosaggio giornaliero sia dei neurolettici che dei farmaci antiparkinson a causa degli effetti atropino-simili di questi ultimi. Pertanto, si deve usare cautela in caso di prescrizione durante la gravidanza. I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso Italprid durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati

inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita (vedere paragrafo 4.8). Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto, i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Fertilità

Negli animali è stata osservata una diminuzione della fertilità, collegata agli effetti farmacologici del farmaco (effetto mediato dalla prolattina) (vedere paragrafo 5.3). Tiapride può in modo simile rendere insufficiente la fertilità umana (vedere paragrafo 4.8). A causa dell'interazione con i recettori della dopamina, tiapride può causare iperprolattinemia che può essere associata ad amenorrea, anovulazione e fertilità compromessa (vedere 4.8. Patologie endocrine).

Allattamento

Studi condotti sull'animale hanno dimostrato il passaggio di tiapride nel latte materno. Non è noto se la tiapride venga escreta nel latte materno umano. Non è da escludere un rischio per il lattante. L'allattamento al seno è sconsigliato in corso di trattamento.

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

Italprid compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli effetti indesiderati di seguito riportati sono stati classificati secondo la seguente convenzione: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: leucopenia, neutropenia e agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie endocrine

Comune: iperprolattinemia reversibile dopo la sospensione del farmaco. L'iperprolattinemia può provocare in alcuni casi galattorrea, amenorrea, ginecomastia, ingrossamento del seno e dolore al seno, disturbi mestruali o disfunzione erettile, disturbi dell'orgasmo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: iponatriemia, sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi psichiatrici

Comune: sonnolenza, sedazione, insonnia, agitazione e indifferenza.

Non comune: confusione, allucinazioni.

Non nota: depressione.

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri/vertigini, mal di testa.

Parkinsonismo e sintomi correlati: tremore, ipertonia, ipocinesia e ipersalivazione. Questi sintomi sono generalmente reversibili dopo somministrazione di farmaci antiparkinson.

Non comune: acatisia, distonia (spasmo, torcicollo, crisi oculogire, trisma). Questi sintomi sono generalmente reversibili dopo somministrazione di farmaci antiparkinson.

Crisi epilettiche, sincope.

Raro: discinesia acuta. Questo sintomo è generalmente reversibile con la somministrazione di farmaci antiparkinson.

Come per tutti i neurolettici, è stata segnalata discinesia tardiva (caratterizzata da movimenti ritmici, involontari principalmente della lingua e/o del viso), dopo somministrazione del neurolettico per più di tre mesi. I farmaci antiparkinson sono inefficaci o possono indurre un aggravamento dei sintomi.

Come con tutti i neurolettici, può presentarsi la Sindrome Neurolettica Maligna (vedere paragrafo 4.4), che è una complicazione potenzialmente fatale. La S.N.M. può presentarsi con caratteristiche atipiche (vedere paragrafo 4.4).

Perdita di coscienza.

Patologie cardiache

Raro: prolungamento del QT, aritmie ventricolari, quali torsione di punta, tachicardia ventricolare, che possono portare a fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco e morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Non comune: tromboembolia venosa e trombosi venosa profonda (vedere paragrafo 4.4). Ipotensione, generalmente ortostatica.

Raro: embolia polmonare, qualche volta fatale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: polmonite da aspirazione, depressione respiratoria in associazione con altri depressori del SNC.

Patologie gastrointestinali

Non comune: stipsi.

Raro: ostruzione intestinale, ileo.

Patologie epatobiliari

Raro: aumento degli enzimi epatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea comprese eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculo-papulare.

Raro: orticaria.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: aumento della creatinfosfochinasi nel sangue, rabdomiolisi.

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Frequenza non nota: sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: amenorrea, disturbi dell'orgasmo.

Raro: galattorrea, ginecomastia, aumento del volume mammario, dolore al seno, disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, affaticamento.

Non comune: aumento di peso.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Frequenza non nota: cadute.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

L'esperienza in caso di sovradosaggio di tiapride è limitata, si può manifestare una sindrome parkinsoniana molto grave che può condurre sino al coma. Sono stati osservati sonnolenza, sedazione, coma, ipotensione e sintomi extrapiramidali.

Sono stati riportati esiti fatali principalmente in associazione con altri psicotropi.

Trattamento:

In caso di sovradosaggio si deve considerare la possibilità di una assunzione multipla di farmaci. Poiché tiapride è scarsamente dializzato non si deve far ricorso alla dialisi per la sua eliminazione. Non esiste un antidoto specifico. Pertanto, si devono istituire appropriate misure di sostegno, è indicata una terapia sintomatica di sostegno: si raccomanda uno stretto controllo delle funzioni vitali e il monitoraggio cardiaco (rischio di prolungamento

dell'intervallo QT e conseguente aritmia ventricolare) fintanto che il paziente non si ristabilisce. In caso di sintomi extrapiramidali gravi devono essere somministrati agenti anticolinergici.

5. Proprietà Farmacologiche

5.1 Proprieta farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici. Codice ATC: N05AL03.

Il principio attivo di Italprid, regolatore neuro-sensitivo-motorio, è la tiapride, appartenente al gruppo dei derivati delle alchil-sulfon-O-anisamidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento è molto rapido ed i tassi massimi plasmatici nell'uomo si ottengono già dalla prima ora per via orale. La sua eliminazione avviene essenzialmente per via urinaria. L'emivita plasmatica nell'uomo è di 4 ore dopo somministrazione per os.

Meccanismi d'azione: per la sua azione neurotrofa centrale, per la quale è stato ipotizzato un punto d'attacco a livello del sistema mesolimbico, Italprid si avvicina in parte ai neurolettici dai quali però si differenzia per la mancanza, alle dosi terapeutiche, di attività sedativa e catatonizzante. Questa particolarità è spiegabile con il suo meccanismo d'azione dopaminergico selettivo verso un tipo di recettore - D2 - non correlato ad attività adenilciclasica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL50 nel topo Swiss: per os 1940 mg/Kg; DL50 nel ratto Wistar: per os 2130 mg/Kg, i.p. 400 mg/Kg. Tossicità cronica: trattamenti prolungati nel ratto e nel cane a 50 mg/Kg ed a 100 mg/Kg non hanno evidenziato alcun effetto tossico a carico dei principali organi ed apparati.

Tossicità fetale: il trattamento per via orale ed intraperitoneale di ratte e coniglie gravide non ha mostrato alterazioni della fertilità, né ha indotto alcuna malformazione fetale od alcun riassorbimento.

Studi negli animali sullo sviluppo embrio-fetale non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla teratogenicità e alla embriofetotossicità nei roditori.

Tuttavia, studi nei conigli, alle dosi più alte testate (80 e 160 mg/kg/die), hanno mostrato un effetto embriotossico.

In relazione ai disturbi del neurosviluppo nei cuccioli, gli studi negli animali sono insufficienti.

Gli effetti evidenziati nell'animale sono direttamente correlati all'attività farmacologica e soprattutto alla iperprolattinemia. In relazione alla cancerogenesi, il profilo tumorale prolattina-indotto osservato nei roditori è specie-specifico e dimostra che non esiste rischio specifico legato all'uso terapeutico.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

mannitolo, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, silice, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 20 compresse, in blister in PVC/PVDC termosaldato con foglio di alluminio/PVDC.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

TEOFARMA S.r.l. - Via F.lli Cervi, 8 - 27010 Valle Salimbene (PV)

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

A.I.C.: 023913015

9. Data della prima autorizzazione / Rinnovo dell'autorizzazione

Data della prima autorizzazione: Ottobre 1980

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. Data di revisione del testo
Settembre 2024