

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doxazosin ratiopharm 2 mg compresse

Doxazosin ratiopharm 4 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Doxazosin ratiopharm 2 mg compresse**

Ciascuna compressa contiene 2 mg di doxazosina come doxazosina mesilato.

#### **Doxazosin ratiopharm 4 mg compresse**

Ciascuna compressa contiene 4 mg di doxazosina come doxazosina mesilato.

#### Eccipiente con effetti noti

#### **Doxazosin ratiopharm 2 mg compresse**

Ciascuna compressa contiene 40.0 mg di lattosio.

#### **Doxazosin ratiopharm 4 mg compresse**

Ciascuna compressa contiene 80.0 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Descrizione delle compresse:

#### **Doxazosin ratiopharm 2 mg compresse**

Compresse bianche, oblunghe con una linea di frattura e D2 impresso su un lato.

#### **Doxazosin ratiopharm 4 mg compresse**

Compresse bianche, oblunghe con una linea di frattura e D4 impresso su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Doxazosin ratiopharm è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Se non diversamente prescritto, si raccomanda la seguente posologia:

La dose iniziale è 1 mg di doxazosina una volta al giorno. In base all'efficacia, la dose può essere aumentata in base alle esigenze individuali, dopo 1 - 2 settimane di trattamento, a 2 mg di doxazosina

una volta al giorno e, successivamente, a 4 mg di doxazosina una volta al giorno ed infine a 8 mg di doxazosina una volta al giorno.

La dose media giornaliera per la terapia di mantenimento è 2 - 4 mg di doxazosina una volta al giorno.

La massima dose giornaliera è 16 mg di doxazosina.

Si può raccomandare il seguente schema posologico all'inizio della terapia:

Giorni 1 - 8	1 mg di doxazosina al mattino
Giorni 9 - 14	2 mg di doxazosina al mattino

Di seguito, la dose di mantenimento viene determinata sulla base delle esigenze individuali.

#### **Doxazosin ratiopharm 2 mg compresse**

A questo scopo sono disponibili anche compresse contenenti 4 mg di doxazosina.

#### **Doxazosin ratiopharm 4 mg compresse**

A questo scopo sono disponibili anche compresse contenenti 2 mg di doxazosina.

#### ***Popolazione pediatrica***

La sicurezza e l'efficacia di doxazosina in bambini e adolescenti non è stata stabilita.

#### ***Uso negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale***

Poiché le proprietà farmacocinetiche della doxazosina non variano nei pazienti anziani né in quelli con insufficienza renale, tali pazienti possono essere trattati con la dose abituale.

Tuttavia, la dose va mantenuta più bassa possibile e gli incrementi devono essere attuati sotto stretta supervisione.

#### ***Uso nei pazienti con insufficienza epatica***

Bisogna fare particolare attenzione quando si determina la dose in pazienti con insufficienza epatica. I dati clinici sull'impiego del farmaco in pazienti con grave disfunzione epatica sono carenti (vedere paragrafo 4.4).

#### **Modo di somministrazione**

Le compresse vanno assunte con una quantità sufficiente di liquido. La durata della terapia viene stabilita dal medico curante.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alle chinazoline (per es. Prazosina, Terazosina, Doxazosina), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Pazienti con un'anamnesi di ipotensione ortostatica
- Pazienti con iperplasia prostatica benigna e contemporanea congestione delle vie urinarie superiori, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli vescicali

La doxazosina è controindicata come monoterapia nei pazienti con incontinenza da sovrariempimento o anuria con o senza insufficienza renale progressiva.

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

#### **Inizio della terapia**

In relazione alle proprietà alfa-bloccanti della doxazosina, i pazienti possono presentare ipotensione posturale evidenziata da capogiri e debolezza o raramente, da perdita della coscienza (sincope), particolarmente all'inizio della terapia. Pertanto, è buona pratica medica monitorare la pressione sanguigna all'inizio della terapia per minimizzare i potenziali effetti posturali. Il paziente deve essere

avvertito di evitare situazioni in cui possano derivargli infortuni in caso di capogiri o debolezza durante l'inizio della terapia con doxazosina.

#### Uso nei pazienti con Condizioni Cardiache Acute

Come per ogni altro agente antipertensivo vasodilatatore, è buona pratica medica prestare particolare attenzione quando si somministra doxazosina a pazienti con le seguenti condizioni cardiache acute:

- edema polmonare da stenosi aortica o mitralica
- grave insufficienza della gittata cardiaca
- insufficienza cardiaca ventricolare destra da embolia polmonare o effusione pericardica
- insufficienza cardiaca ventricolare sinistra con bassa pressione di riempimento.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica grave, una diminuzione troppo rapida o troppo forte della pressione sanguigna può portare ad un peggioramento dei sintomi dell'angina pectoris.

#### Compromissione epatica

Come con ogni altro medicinale interamente metabolizzato dal fegato, la doxazosina deve essere utilizzata con particolare cautela in pazienti con diminuita funzionalità epatica.

Poiché non esiste esperienza clinica in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica, l'impiego della doxazosina in questi pazienti non è raccomandato.

#### Uso con gli inibitori della PDE-5

La somministrazione concomitante di Doxazosin ratiopharm e inibitori della 5-fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil e vardenafil) può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Al fine di ridurre il rischio di ipotensione ortostatica i pazienti devono essere emodinamicamente stabilizzati con la terapia con alfa bloccanti prima di iniziare l'uso con gli inibitori della 5-fosfodiesterasi.

Inoltre, si raccomanda di iniziare il trattamento con l'inibitore della 5-fosfodiesterasi con la dose più bassa possibile e di rispettare un intervallo di tempo di 6 ore dall'assunzione di doxazosina.

#### Uso nei pazienti da sottoporre a chirurgia della cataratta

La sindrome intraoperativa dell'iride a bandiera (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome), una variante della sindrome della piccola pupilla, è stata osservata durante la chirurgia della cataratta, in alcuni pazienti in trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina. Si sono verificati casi isolati con altri antagonisti alfa-1 adrenergici e non può essere esclusa la possibilità di un effetto di classe. Poiché l'IFIS può portare ad un aumento delle complicanze chirurgiche durante l'intervento alla cataratta, il chirurgo prima di procedere con l'intervento, dovrebbe essere avvertito del trattamento in corso o precedente con antagonisti alfa-1 adrenergici.

#### Priapismo

Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati erezioni prolungate e priapismo con alfa-1 bloccanti, compresa la doxazosina. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, potrebbe determinare un danno ai tessuti del pene e la perdita permanente della potenza, pertanto il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico.

#### Eccipienti

#### Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

La somministrazione concomitante di Doxazosin-ratiopharm e inibitori della 5-fosfodiesterasi (per es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere il paragrafo 4.4).

La maggior parte (98%) della doxazosina è legata alle proteine plasmatiche. Dati *in vitro* sul plasma umano, indicano che la doxazosina non ha effetti sul legame proteico con digossina, warfarin, fenitoina o indometacina.

Studi *in vitro* suggeriscono che la doxazosina è un substrato del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Si deve usare cautela quando si somministra doxazosina in concomitanza con un potente inibitore del CYP 3A4, come claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazolo (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica ha dimostrato che la somministrazione di doxazosina nelle formulazioni standard non comporta interazioni con i diuretici tiazidici, furosemide, beta-bloccanti, farmaci anti-infiammatori non steroidei, antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia, non sono disponibili dati da studi formali di interazione farmaco-farmaco.

La doxazosina potenzia l'attività antipertensiva di altri antagonisti alfa-1 adrenergici e di altri antipertensivi.

In uno studio in aperto, randomizzato, controllato verso placebo in 22 volontari sani maschi, la somministrazione di una singola dose di 1 mg di doxazosina al giorno 1 in uno schema posologico della durata di 4 giorni con cimetidina orale (400 mg due volte al giorno), ha portato a un aumento del 10% dell'AUC media della doxazosina e a cambiamenti non statisticamente significativi della C<sub>max</sub> media e dell'emivita della doxazosina. L'aumento del 10% dell'AUC media della doxazosina con la cimetidina si trova entro la variabilità tra soggetti (27%) dell'AUC media della doxazosina rispetto al placebo.

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

##### Gravidanza

Poiché non si dispone di studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza, la sicurezza della doxazosina durante la gravidanza non è stata stabilita. Di conseguenza, durante la gravidanza, la doxazosina deve essere usata solo se il potenziale beneficio supera il rischio. Benché non siano stati osservati effetti teratogeni nei test sugli animali, da dosi estremamente alte è stata osservata una ridotta sopravvivenza fetale negli animali (vedere il paragrafo 5.3).

##### Allattamento

La doxazosina viene escreta solo in quantità molto piccole nel latte materno (meno dell'1% della dose infantile), tuttavia i dati sull'uomo sono molto limitati. Poiché non è possibile escludere un rischio per neonati o bambini, la doxazosina deve essere utilizzata solo se il potenziale beneficio supera i possibili rischi.

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

La capacità di intraprendere attività come l'uso di macchinari o la guida di autoveicoli può essere compromessa, specialmente all'inizio della terapia.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con doxazosina con le seguenti frequenze:

Molto comune ( $\geq 1/10$ );

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );

Molto raro ( $< 1/10.000$ );

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto Comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non Comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> to <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto Raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>		Infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario				
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					Leucopenia, trombocitopenia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazioni allergica al farmaco			
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Gotta, aumento dell'appetito, anoressia			
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Sonnolenza, capogiri, cefalea	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore		Capogiri posturali, parestesia	
<b>Patologie dell'occhio</b>					Visione offuscata	Sindrome dell'iride a bandiera intraoperatoria (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Vertigini	Tinnito			
<b>Patologie cardiache</b>		Palpitazioni tachicardia	Angina pectoris, infarto del miocardio		Bradycardia aritmia cardiaca	
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione, ipotensione posturale			Vampate di calore	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Bronchite, tosse, dispnea, rinite	Epistassi		Broncospasmo	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolore addominale, dispepsia, secchezza della bocca,	Stipsi, flatulenza, vomito, gastroenteriti diarrea			

		nausea				
<b>Patologie epato biliari</b>			Risultati anomali dei test di funzionalità epatica		Colestasi, epatite, ittero,	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Prurito	Esantema della cute		Orticaria, alopecia, porpora	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</b>		Mal di schiena, mialgia	Artralgia	Crampi muscolari, debolezza muscolare		
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Cistite, incontinenza urinaria	Disuria, minzione frequenza, ematuria	Poliuria	Aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Impotenza		Ginecomastia, priapismo	Eiaculazione retrograda
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia, dolore toracico, sintomi di tipo influenzale, edema periferico	Dolore, edema facciale		Stanchezza, malessere	
<b>Esami diagnostici</b>			Aumento di peso			

#### 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: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Se il sovradosaggio dovesse provocare ipotensione, il paziente deve essere immediatamente posto in posizione supina, con la testa in posizione declive. Altre misure di supporto devono essere attuate se ritenute appropriate in casi individuali.

Se questa misura dovesse risultare inadeguata, lo stato di shock dovrà essere trattato con espansori del volume e, se necessario, si potranno successivamente usare vasopressori.

La funzionalità renale dovrà essere monitorata e si dovranno applicare misure generali di supporto, secondo necessità.

Poiché la doxazosina è molto legata alle proteine, la dialisi non è indicata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica:* antiipertensivi, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici.

CODICE ATC: C02C A04

La doxazosina causa vasodilatazione periferica tramite un blocco selettivo e competitivo dei recettori adrenergici post-sinaptici di tipo alfa-1.

L'uso di doxazosina nei pazienti ipertesi comporta una riduzione della pressione sanguigna dovuta alla riduzione della resistenza vascolare periferica.

Se il medicinale viene assunto una volta al giorno, l'effetto si può ancora osservare 24 ore dopo la somministrazione. All'inizio della terapia, si verifica una graduale riduzione della pressione sanguigna e sono possibili reazioni ortostatiche. La massima riduzione di pressione sanguigna si verifica solitamente 2-6 ore dopo l'assunzione del farmaco.

Durante la terapia con doxazosina nei pazienti ipertesi i valori di pressione arteriosa sono simili in posizione supina e in posizione eretta.

Non è stato osservato sviluppo di tolleranza connesso all'effetto antiipertensivo durante la terapia a lungo termine con doxazosina. Con l'uso continuativo, si sono occasionalmente verificati aumenti di attività della renina plasmatica e tachicardia.

In studi clinici la doxazosina ha causato una leggera riduzione nelle concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi, del colesterolo totale e della frazione LDL. È stato osservato un leggero aumento del rapporto HDL/colesterolo totale (un aumento di circa 4%-13% rispetto al valore iniziale).

Il significato clinico di questi risultati deve essere ancora stabilito.

È stata segnalata una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra durante la terapia con doxazosina.

Dopo un'analisi ad interim dello studio ALLHAT (trial sul trattamento antiipertensivo e di riduzione dei lipidi per prevenire l'attacco cardiaco) il braccio in trattamento con doxazosina, in base al confronto con il braccio trattato con clortalidone, è stato sospeso. C'è stata un'incidenza significativamente più alta (25%) di eventi associati a malattia cardiovascolare e in particolare di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) rispetto al gruppo trattato con clortalidone. Il rischio di ICC era circa il doppio. Ci sono stati anche trend negativi di ictus e malattia cardiaca coronarica (CHD). La mortalità totale non differiva tra il braccio trattato con doxazosina e quello trattato con clortalidone.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La doxazosina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Il picco delle concentrazioni plasmatiche si raggiunge dopo circa 2 ore. L'eliminazione plasmatica è bifasica, con un'emivita terminale di 22 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera.

La biodisponibilità assoluta è di quasi il 63%.

### Distribuzione

Il 98,3% della doxazosina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

### Biotrasformazione ed eliminazione

La doxazosina viene ampiamente metabolizzata (O-demetilazione e idrossilazione) e le feci sono la principale via di eliminazione (solo il 5% della dose somministrata viene eliminato nelle feci come doxazosina immodificata). Il 6'-idrossi-doxazosina è un  $\alpha$ -bloccante potente e selettivo e nell'uomo rappresenta il 5% di una dose orale. Pertanto, il 6'-idrossi-doxazosin contribuisce scarsamente all'attività antiipertensiva di doxazosina. Studi in vitro indicano che la principale via di eliminazione è mediata dal CYP 3A4. Tuttavia, anche CYP 2D6 e CYP 2C9 sono coinvolti nel metabolismo, ma in misura minore.

### Anziani

Gli studi nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale non hanno evidenziato significative differenze farmacocinetiche.

### Compromissione epatica

Esistono solo dati limitati sull'impiego di doxazosina in pazienti con insufficienza epatica e sugli effetti di farmaci noti per influenzare il metabolismo epatico (ad esempio la cimetidina). In un trial clinico su 12 pazienti con lieve insufficienza epatica, l'area sotto la curva (AUC) ha presentato un aumento del 43% e la clearance dopo un'unica somministrazione orale è risultata ridotta del 40%. Come con tutti i medicinali che sono completamente metabolizzati dal fegato, la doxazosina deve essere usata con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

## **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, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Gli studi su conigli e ratti gravidi a dosi giornaliere che davano concentrazioni plasmatiche pari rispettivamente a 4 e 10 volte l'esposizione umana ( $C_{max}$  e AUC), non hanno rivelato evidenze di rischio per il feto. Un regime di 82 mg/kg/giorno (8 volte l'esposizione umana) è risultato associato ad una ridotta sopravvivenza fetale.

Gli studi sui ratti in allattamento con una singola dose orale di doxazosina radioattiva hanno rivelato un accumulo nel latte materno con una concentrazione massima superiore di circa 20 volte alla concentrazione nel plasma materno. È stato riscontrato che la radioattività attraversa la placenta in seguito alla somministrazione orale di doxazosina marcata a ratti gravidi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, lattosio, sodio amido glicolato Tipo A, silice (colloidale anidra), sodio laurilsolfato, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

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

Blister di PVC/PVDC/alluminio.

#### **Doxazosin ratiopharm 2 mg compresse**

Confezioni: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 500 compresse (per uso ospedaliero).

#### **Doxazosin ratiopharm 4 mg compresse**

Confezioni: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 500 compresse (per uso ospedaliero).



È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3 - 89079 Ulm (Germania)

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

##### **Doxazosin ratiopharm 2 mg compresse**

AIC n. 037494010 2 mg compresse 10 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494022 2 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494034 2 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494046 2 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494059 2 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494061 2 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494073 2 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494085 2 mg compresse 98 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494097 2 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494109 2 mg compresse 500 compresse in blister PVC/PVDC/Al (per uso ospedaliero)

##### **Doxazosin ratiopharm 4 mg compresse**

AIC n. 037494111 4 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494123 4 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494135 4 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494147 4 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494150 4 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494162 4 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494174 4 mg compresse 98 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494186 4 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 037494198 4 mg compresse 500 compresse in blister PVC/PVDC/Al (per uso ospedaliero)

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

Data della prima autorizzazione: 14/06/2007

Data del rinnovo più recente: 22/09/2008

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**