

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Alter 2 mg comprimidos EFG  
Doxazosina Alter 4 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Doxazosina Alter 2 mg comprimidos:  
Cada comprimido contiene doxazosina mesilato, equivalente a 2 mg de doxazosina.

Excipiente con efecto conocido:  
Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa

Doxazosina Alter 4 mg comprimidos:  
Cada comprimido contiene doxazosina mesilato, equivalente a 4 mg de doxazosina.

Excipiente con efecto conocido:  
Cada comprimido contiene 80 mg de lactosa  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Doxazosina Alter 2 mg comprimidos:  
Comprimidos blancos, oblongos, con una ranura en una cara y la marca D2 en la otra cara.

Doxazosina Alter 4 mg comprimidos:  
Comprimidos blancos, oblongos, con una ranura en una cara y la marca D4 en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Hipertensión

Doxazosina está indicada en el tratamiento de la hipertensión pudiendo utilizarse, como terapia inicial para controlar la tensión arterial en la mayoría de los pacientes. En los pacientes que no se controlan adecuadamente con un único fármaco antihipertensivo, doxazosina puede utilizarse sólo o en combinación con un diurético tiazídico, un betabloqueante, un antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA).

##### Hiperplasia prostática benigna

Doxazosina está indicada también en el tratamiento de la obstrucción del flujo urinario y en los síntomas asociados con hiperplasia prostática benigna (HPB). Doxazosina puede ser utilizada en pacientes con HPB, hipertensos o normotensos

Aquellos pacientes con ambas patologías pueden ser tratados con doxazosina como monoterapia.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

#### *Hipertensión*

El rango habitual de dosificación es de 1 a 16 mg de doxazosina al día. Se recomienda iniciar el tratamiento con la administración de 1 mg una vez al día, durante una o dos semanas. Esta dosis puede ser aumentada a 2 mg una vez al día, durante una o dos semanas. Si fuera necesario, la dosis debe ser aumentada gradualmente a 4 mg, 8 mg y 16 mg a intervalos similares de tiempo. Este incremento estará determinado por la respuesta del paciente para alcanzar la reducción deseada en la tensión arterial. La dosis habitual es de 2 a 4 mg una vez al día.

#### *Hiperplasia prostática benigna*

La dosis inicial es de 1 mg de doxazosina, administrado una vez al día. Dependiendo de la urodinámica individual de cada paciente y de la sintomatología asociada a la HPB, la dosis se puede incrementar a 2 mg, 4 mg y hasta una dosis máxima de 8 mg. El intervalo de tiempo entre las dosis es de 1 a 2 semanas. La dosis recomendada usualmente es de 2 a 4 mg una vez al día.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Dado que la farmacocinética de doxazosina no se modifica en los pacientes con insuficiencia renal, y que no hay evidencias de que doxazosina agrave una disfunción renal ya existente, se puede utilizar la dosis habitualmente recomendada.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada*

Dado que doxazosina se metaboliza en el hígado, debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de doxazosina en niños y adolescentes.

### Forma de administración

Doxazosina se puede administrar tanto por la mañana como por la noche, con o sin alimentos.

## 4.3. Contraindicaciones

Doxazosina está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a la doxazosina, a otras quinazolininas (ej. prazosina, terazosina), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con hiperplasia benigna de próstata y con congestión del tracto urinario superior, infección crónica del tracto urinario o litiasis vesical concomitantes.
- Durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con hipotensión.

Doxazosina está contraindicada como monoterapia en pacientes con rebosamiento de vejiga o anuria con o sin insuficiencia renal progresiva.

## 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Inicio del tratamiento

Aunque la posibilidad de síncope es el efecto ortostático más severo de doxazosina, hay otros síntomas más comunes producidos por el descenso de la presión sanguínea, tales como vértigos, somnolencia, aturdimiento y palpitaciones. Los pacientes con ocupaciones en los que estos efectos representen un problema potencial deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes deben conocer la posibilidad de síncope y síntomas ortostáticos, especialmente al inicio de la terapia y evitar conducir o hacer trabajos peligrosos durante las 12 horas siguientes a la administración de la dosis inicial, cuando se incrementa la dosis y después de la interrupción de la terapia al restaurar el tratamiento. Si aparecen síntomas de descenso de la presión sanguínea, aunque estos síntomas no son siempre ortostáticos, el paciente debe sentarse o

tumbarse, teniendo cuidado al incorporarse. Si el vértigo, el aturdimiento o las palpitaciones son molestas se debe considerar el ajuste de la dosis. Los pacientes tratados con doxazosina pueden tener amodorramiento o somnolencia; por ello deben evitar conducir u operar con maquinaria pesada.

La administración conjunta con otros antihipertensivos debe hacerse con especial precaución para evitar la posibilidad de la hipotensión, y puede ser necesario reducir o ajustar las dosis. del antihipertensivo y/o ajustar la dosis de doxazosina.

#### Hipertensión arterial

El tratamiento con doxazosina debe iniciarse con la dosis de 1 mg, la cual se incrementará de forma gradual, cada 1-2 semanas, hasta alcanzar la dosis eficaz. No debe iniciarse el tratamiento con doxazosina con una dosis diferente a la señalada de 1 mg/día. La adición de fármacos antihipertensivos adicionales debe ser hecha con precaución.

#### Hiperplasia benigna de próstata

Doxazosina, como otros agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos, puede producir una hipotensión acusada, especialmente hipotensión postural y, raramente síncope asociado con la administración de la primera o primeras dosis. La aparición de síncope se ha observado en menos del 1% de los pacientes y en ningún caso fue severo o prolongado. En la mayoría de los casos en que se produce, es atribuible a una excesiva hipotensión ortostática. Ocasionalmente, el episodio sincopal está precedido por una taquicardia severa, con una frecuencia cardíaca de 120-160 latidos/minuto.

El episodio sincopal puede aparecer después de la toma inicial del medicamento, tras un aumento demasiado rápido de las dosis, o por el uso simultáneo de otra sustancia antihipertensiva. El episodio sincopal puede controlarse limitando la dosis inicial y administrando con prudencia cualquier otro hipotensor.

Si se produce el síncope hay que acostar al paciente y administrarle el tratamiento adecuado.

No se debe administrar ningún alfabloqueante a pacientes con historial de síncope durante la micción.

#### Uso en pacientes con cardiopatías agudas

Como con otros antihipertensivos vasodilatadores, es una práctica médica prudente aconsejar precaución cuando se administra doxazosina en las siguientes cardiopatías agudas

:

- edema pulmonar debido a estenosis aórtica o mitral,
- insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado,
- insuficiencia cardíaca derecha debida a embolismo pulmonar o derrame pericárdico,
- insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo con baja presión de llenado.

#### Uso con inhibidores de la PDE-5

Debe realizarse con precaución la administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la PDE-5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafilo y vardenafilo), ya que ambos medicamentos tienen efectos vasodilatadores que en algunos pacientes puede producir una hipotensión sintomática. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5, sólo si el paciente está hemodinámicamente estabilizado con alfa bloqueantes. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 utilizando la dosis más baja posible y respetando un intervalo de 6 horas desde la administración de doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad y de eficacia de doxazosina en pacientes de edad avanzada hipertensos (edad  $\geq$  65 años) es similar al observado en pacientes jóvenes (edad  $<$ 65 años).

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada

Dado que doxazosina se metaboliza totalmente en el hígado, debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no hay experiencia clínica en estos pacientes.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

El “Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio” (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina. Se han recibido notificaciones aisladas con otros bloqueantes alfa-adrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Debido a que el IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la cirugía de cataratas, se debe comunicar al oftalmólogo, previamente a la cirugía, el tratamiento actual o anterior con un bloqueante alfa-1 adrenérgico como doxazosina.

#### Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con alfa-1-bloqueantes como la doxazosina en la experiencia postcomercialización. En caso de que la erección persista más de 4 horas, el paciente deberá buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata de inmediato, se puede producir daño tisular del pene y pérdida permanente de la función eréctil, por lo que el paciente debe acudir al médico inmediatamente.

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Uso con inhibidores de la PDE-5

La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la PDE-5 puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

#### Otros

La mayor parte del fármaco se une a proteínas plasmáticas (98%). Los datos *in vitro* en plasma humano indican que doxazosina no tiene efecto sobre la unión a proteínas de digoxina, warfarina, fenitoína e indometacina.

Doxazosina se ha administrado sin ninguna interacción farmacológica adversa durante los ensayos clínicos con diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antibióticos, hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos y anticoagulantes. No obstante, no existen datos de estudios de interacción farmacológica formales.

Doxazosina potencia la acción de otros alfa-bloqueantes y otros antihipertensivos en la disminución de la presión arterial.

En un estudio abierto, randomizado, controlado con placebo en 22 voluntarios sanos, la administración de una única dosis de 1 mg de doxazosina en día 1, durante un régimen de 4 días con cimetidina oral (400 mg dos veces al día), produjo un aumento del 10% en el AUC medio de doxazosina, y ningún cambio estadísticamente significativo en los valores medios de la  $C_{max}$  y semivida de doxazosina. El aumento del 10% en la AUC media de doxazosina con cimetidina está dentro de la variabilidad interindividual (27%) de la AUC media de doxazosina con placebo.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Dado que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes, no se ha podido establecer la seguridad del empleo de doxazosina durante el embarazo. Por lo tanto durante el embarazo, solo se debe utilizar doxazosina si el beneficio potencial supera al riesgo. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en pruebas realizadas en animales, se ha observado una disminución en la supervivencia del feto en animales, a dosis extremadamente altas (300 veces superiores a la dosis máxima recomendada para el hombre).

#### Lactancia

Doxazosina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3), dado que se acumula en la leche en ratas lactantes y no se dispone de información sobre la excreción del medicamento en la leche humana.

Como alternativa, las mujeres deben interrumpir la lactancia cuando el tratamiento con doxazosina sea necesario.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La capacidad para desarrollar actividades, tales como el manejo de maquinaria o la conducción de vehículos a motor, puede verse disminuida, sobre todo al comienzo del tratamiento.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Se han combinado los acontecimientos adversos pre y post-comercialización en un tabla y se han clasificado utilizando la tasa de incidencia tal y como aparecía en los informes de seguridad del producto de la forma siguiente: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y Muy raro ( $< 1/10.000$ ). Es importante resaltar que los acontecimientos comunicados durante el tratamiento puede que no estén necesariamente causado por la terapia.

<i>Sistema MedDRA de clasificación por órganos</i>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos adversos</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raro	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Anorexia, gota, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad, depresión, insomnio, agitación, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo, cefalea, somnolencia
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy raro	Mareo postural, parestesia
Trastornos oculares	Muy raro	Visión borrosa
	Desconocido	Síndrome de iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastorno del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuente	Angina de pecho, infarto de miocardio
	Muy raro	Bradycardia, arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, hipotensión postural

<i>Sistema MedDRA de clasificación por órganos</i>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos adversos</b>
	Muy raro	Acaloramiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuente	Epistaxis
	Muy raro	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas
	Poco frecuente	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Pruebas de función hepática anormales
	Muy raro	Colestasis, hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito
	Poco frecuente	Erupción cutánea
	Muy raro	Alopecia, púrpura, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor de espalda, migraña
	Poco frecuente	Artralgia
	Muy raro	Calambres musculares, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuente	Disuria, hematuria, micciones frecuentes
	Raro	Poliuria
	Muy raro	Trastorno de la micción, nicturia, aumento de la diuresis
Trastorno del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Impotencia
	Muy raro	Ginecomastia, priapismo
	Desconocido	Eyaculación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, dolor torácico, enfermedad de tipo gripal, edema periférico
	Poco frecuente	Dolor, edema facial
	Muy raro	Fatiga, malestar general
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de peso

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis puede producir hipotensión. En este caso, el paciente debe de ser colocado en posición supina, con la cabeza hacia abajo. Si esta medida es inadecuada, el síncope debe tratarse inicialmente con expansores de volumen. Si fuera necesario, deben utilizarse vasopresores. Debe controlarse la función renal y ayudarla si fuera necesario. Otras medidas de soporte deberán utilizarse individualmente, si se consideran apropiadas en cada caso.

Dado que doxazosina se une en alto grado a proteínas plasmáticas, no está indicada la diálisis.



## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, código ATC: C02CA04.

Doxazosina ejerce su efecto vasodilatador periférico, por medio del bloqueo selectivo y competitivo de los adrenorreceptores alfa-1 postsinápticos. La administración de doxazosina provoca una reducción clínicamente significativa de la tensión arterial, como resultado de una disminución en la resistencia vascular sistémica. Este efecto se piensa que es resultado de un bloqueo selectivo de los alfa-1-adrenorreceptores situados en la pared vascular. Con una dosis diaria, una disminución de la tensión arterial clínicamente significativa está presente a lo largo del día y hasta 24 horas después de la última dosis. La reducción de la tensión arterial aparece gradualmente, alcanzándose una reducción máxima a las 2-6 horas después de su administración. En los pacientes con hipertensión arterial, la presión arterial durante el tratamiento con doxazosina fue similar, tanto en posición supina como sentado, a diferencia del tratamiento con los fármacos bloqueantes no selectivos de los adrenorreceptores-alfa. No se han observado fenómenos de tolerancia en tratamientos a largo plazo con doxazosina. Infrecuentemente, se han observado elevaciones de la actividad de la renina plasmática y taquicardia durante el tratamiento mantenido.

Doxazosina tiene un efecto favorable sobre los lípidos sanguíneos, con un incremento significativo en la relación HDL/colesterol total y una reducción significativa de los triglicéridos y del colesterol total. Ello, por tanto, le confiere una ventaja sobre los diuréticos y betabloqueantes, los cuales presentan un efecto negativo sobre estos parámetros.

Basándose en la asociación establecida entre hipertensión arterial y lípidos sanguíneos con la enfermedad coronaria, los efectos favorables del tratamiento con doxazosina sobre la tensión arterial y los lípidos, indican una reducción en el riesgo para desarrollar enfermedad coronaria.

El tratamiento con doxazosina ha demostrado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y un aumento de la capacidad activadora del plasminógeno tisular (tPA). Además, doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma.

Los resultados de dos estudios demostraron que doxazosina puede ser administrada tanto a pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HBP), ya sean hipertensos o normotensos. En los pacientes normotensos, las modificaciones en la presión arterial fueron clínicamente insignificantes.

En un ensayo clínico controlado en pacientes hipertensos, el tratamiento con doxazosina fue asociado a una mejoría de la disfunción eréctil. Además, aquellos pacientes que recibieron doxazosina informaron menos casos de disfunción eréctil que aquellos pacientes recibiendo otro fármaco antihipertensivo.

La administración de doxazosina en pacientes con HBP sintomática produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas de estos pacientes. Este efecto en la HBP se piensa que es el resultado del bloqueo selectivo de los adrenorreceptores alfa localizados en el estroma muscular prostático, en la cápsula y en el cuello vesical.

Doxazosina ha demostrado ser un bloqueante efectivo de los alfa-1 adrenorreceptores del subtipo 1A representante de más del 70% de los subtipos en la próstata. Esto explica su acción en los pacientes con HBP.

Doxazosina ha demostrado su eficacia y seguridad a largo plazo en la HBP (hasta 48 meses).

Doxazosina ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos y es apropiado para utilizarlo en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda, gota y en pacientes de edad avanzada.

Un estudio *in vitro* ha demostrado las propiedades antioxidantes de los metabolitos de doxazosina 6' y 7' hidroxilados, a concentraciones 5 micromolares.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de doxazosina, ésta es bien absorbida, alcanzando niveles máximos en sangre a las 2 horas.

### Biotransformación y eliminación

La eliminación plasmática es bifásica, con una semivida de 22 horas, lo cual proporciona las bases para una administración única diaria. Doxazosina se metaboliza ampliamente excretándose menos del 5% como fármaco sin modificar.

En estudios farmacocinéticos realizados en sujetos ancianos y con insuficiencia renal, no se han observado alteraciones significativas, en comparación con pacientes jóvenes con función renal normal. La información sobre pacientes con insuficiencia hepática y sobre fármacos conocidos por su influencia en el metabolismo hepático (ej., cimetidina) es muy limitada. Como cualquier fármaco metabolizado en su totalidad por el hígado, el uso de doxazosina en pacientes con función hepática alterada se tiene que llevar a cabo con precaución (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de genotoxicidad y carcinogénesis indican que existe un riesgo especial para el ser humano. Para más información ver sección 4.6.

Doxazosina se acumula en la leche de ratas lactantes. No hay información sobre la excreción del fármaco en la leche de mujeres en periodo de lactancia. El uso de la doxazosina está contraindicado durante la lactancia.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460i)

Lactosa

Carboximetilalmidón sódico de patata (sin gluten))

Laurilsulfato de sodio

Sílice coloidal anhidra (E551)

Estearato de magnesio (E572)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

4 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.



## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PVDC/Al.

Doxazosina Alter 2 mg comprimidos: envase conteniendo 28 comprimidos.

Doxazosina Alter 4 mg comprimidos: envase conteniendo 28 comprimidos.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Alter, S.A.

C/ Mateo Inurria 30

28036 Madrid.

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Doxazosina Alter 2 mg comprimidos EFG: 63.215

Doxazosina Alter 4 mg comprimidos EFG: 63.216

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 05/julio/2000

Fecha de la última renovación: 30/abril/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2017