

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cardura XL 4 mg comprimate cu eliberare modificată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține doxazosină 4 mg (sub formă de mesilat de doxazosină).

Excipient: sodiu (11,4 mg/comprimat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 9 mm, prevăzute cu un orificiu pe o față și imprimare cu „CXL 4” pe una din fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială.

Tratamentul simptomatic al hipertrofiei benigne de prostată (HBP).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Cardura XL 4 mg poate fi administrat indiferent de orarul meselor.

Comprimatele cu eliberare modificată trebuie înghițite întregi, cu suficient lichid și nu trebuie mestecate, zdrobite sau sfărâmate (vezi pct. 4.4.).

Doza maximă zilnică recomandată este de 8 mg doxazosină, într-o singură priză.

##### *Hipertensiune arterială*

*Adulți și vârstnici:* doza uzuală este 4 mg doxazosină o dată pe zi. Majoritatea pacienților cu hipertensiune ușoară până la moderată sunt controlați cu doza de 4 mg doxazosină o dată pe zi. Instalarea efectului optim al doxazosinei poate necesita 4 săptămâni. La nevoie, doza poate fi crescută după această perioadă până la 8 mg doxazosină o dată pe zi, în funcție de răspunsul terapeutic.

Cardura XL 4 mg poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt: diuretice tiazidice, beta-blocante adrenergice, blocante ale canalelor de calciu sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

### *Tratamentul simptomatic al hipertrofiei benigne de prostată*

*Adulți și vârstnici:* doza uzuală este 4 mg doxazosină o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută până la 8 mg doxazosină o dată pe zi.

Cardura XL 4 mg poate fi administrat în hipertrofia benignă de prostată, atât pacienților hipertensivi, cât și celor normotensivi, deoarece efectul asupra tensiunii arteriale la pacienții normotensivi este în general nesemnificativ. Pacienții trebuie atent monitorizați în perioada de inițiere a tratamentului datorită riscului de apariție a evenimentelor adverse legate de hipotensiunea arterială ortostatică (vezi și pct.4.4).

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală nu s-au observat modificări ai parametrilor farmacocinetici ai doxazosinei și, deoarece nu sunt date cu privire la agravarea insuficienței renale preexistente, de către doxazosină, doza recomandată este cea obișnuită.

### *Insuficiență hepatică*

Cardura XL 4 mg trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt date clinice cu privire la administrarea doxazosinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă și de aceea, nu se recomandă administrarea la această grupă de pacienți. (vezi pct. 4.4).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Cardura XL 4 mg la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

## **4.3. Contraindicații**

Hipersensibilitate la doxazosină, chinazoline sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Antecedente de obstrucție esofagiană sau gastro-intestinală sau micșorarea diametrului lumenului gastro-intestinal.

Congestia tractului urinar superior, infecții cronice ale tractului urinar sau litiază vezicală (atunci când este utilizat pentru HBP).

Incontinență urinară prin „prea plin”, anurie, insuficiență renală evolutivă.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### *Pacienți cu afecțiuni cardiace acute*

Cardura XL 4 mg trebuie administrat cu precauție pacienților cu următoarele afecțiuni cardiace acute: edem pulmonar determinat de stenoza aortică sau mitrală, insuficiență cardiacă cu minut-volum cardiac crescut, insuficiență cardiacă dreaptă determinată de embolism pulmonar sau de exudat pericardic, insuficiență cardiacă stângă cu presiune de umplere scăzută.

La pacienții hipertensivi care au suplimentar unul sau mai mulți factori de risc pentru boală cardiovasculară, doxazosina nu trebuie utilizată în monoterapie ca tratament de primă intenție al hipertensiunii arteriale, din cauza posibilității creșterii riscului de producere a insuficienței cardiace.

### *Hipotensiune arterială ortostatică/sincopă*

În faza inițială a tratamentului sau la creșterea dozei, pacientul trebuie monitorizat pentru a reduce la minimum eventualele reacții adverse, cum sunt scăderea tensiunii arteriale și sincopa, care pot apărea la schimbarea poziției. La pacienții în tratament pentru hipertrofie benignă de prostată și fără hipertensiune arterială, media variațiilor tensiunii arteriale a fost scăzută, dar hipotensiunea arterială, amețelile, fatigabilitatea au apărut la 10-20% dintre pacienți, iar edemul și dispneea la mai puțin de 5% dintre pacienți. Atenție specială trebuie să se acorde pacienților cu hipotensiune arterială sau cu tulburări vegetative ortostatice, atunci când utilizează Cardura XL 4 mg pentru HBP. Aceștia trebuie informați asupra riscului potențial de afectare și măsurilor de precauție pentru a reduce la minimum simptomele de hipotensiune arterială ortostatică.

#### *Administrarea de inhibitori ai PDE-5*

Administrarea doxazosinei în asociere cu un inhibitor al PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), trebuie făcută cu prudență, deoarece la unii pacienți aceasta poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). În această privință, nu au fost efectuate studii cu doxazosină cu eliberare modificată.

#### *Insuficiență hepatică*

Similar altor medicamente care sunt metabolizate complet la nivel hepatic, doxazosina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu semne de afectare ușoară sau moderată a funcției hepatice (vezi pct. 5.2). Deoarece nu există date clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu se recomandă administrarea doxazosinei la acești pacienți.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Reducerea marcată a timpului gastro-intestinal al absorbției Cardura XL 4 mg poate influența profilul farmacocinetic și, consecutiv, eficacitatea clinică a medicamentului. Similar altor medicamente cu înveliș nedeformabil, trebuie manifestată precauție în cazul administrării Cardura XL 4 mg la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe preexistente (patologice sau iatrogene).

Rar, în asociere cu ingestia altor medicamente cu această formulare farmaceutică cu eliberare modificată cu înveliș neabsorbabil, au fost raportate simptome de obstrucție la pacienții cu stricturi preexistente (vezi pct. 4.3).

Pacienții nu trebuie să se îngrijoreze dacă, uneori, constată prezența în scaun a unor particule asemănătoare comprimatelor. Cardura XL 4 mg este acoperit de un înveliș neabsorbabil, conceput special pentru eliberarea lentă a medicamentului, astfel încât organismul să-l poată absorbi. Când acest proces este complet, comprimatul golit este eliminat din organism.

“*Sindromul de iris intraoperator flotant*” (SIIF, o variantă a sindromului de pupilă mică) a fost observat în timpul operației de cataractă la unii pacienți care au fost tratați anterior cu tamsulosin. Au fost raportate cazuri izolate, în care acest sindrom a fost observat, la administrarea altor alfa-1 blocante și astfel nu se poate exclude posibilitatea unui efect de clasă. Datorită faptului că SIIF poate să determine creșterea frecvenței complicațiilor operației de cataractă, utilizarea în mod curent sau anterior a alfa-1 blocantelor trebuie menționată chirurgului oftalmolog înainte de operație.

#### *Priapism*

La utilizarea medicamentelor alfa-1-blocante, inclusiv doxazosina, au fost raportate erecții prelungite și priapism, în cadrul experienței după punerea pe piață. Dacă priapismul nu este tratat imediat, acesta poate duce la deteriorarea țesutului penian și la pierderea permanentă a potenței. Prin urmare, pacientul trebuie să solicite asistență medicală imediată.

#### *Screening pentru cancerul de prostată*

Carcinomul de prostată cauzează multe dintre simptomele asociate cu HBP și cele două afecțiuni pot exista concomitent. Prin urmare, carcinomul de prostată trebuie exclus înainte de începerea terapiei cu doxazosină pentru tratamentul simptomelor HBP.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Doxazosina potențează efectul hipotensor al altor medicamente antihipertensive.

Antiinflamatoarele nesteroidiene pot reduce efectul hipotensor al doxazosinei.

Simptomimeticele pot reduce efectul hipotensor al doxazosinei; la rândul său doxazosina poate diminua efectele dopaminei, efedrinei, adrenalinei, fenilefrinei și metaraminolului asupra tensiunii arteriale și efectele lor vasculare.

Administrarea doxazosinei în asociere cu un inhibitor al PDE-5 poate determina hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta este mai probabil să fie observată la începutul administrării inhibitorului de PDE-5. Pentru a reduce la minimum riscul producerii hipotensiunii arteriale ortostatice, pacienții trebuie să fie stabili hemodinamici, în cursul tratamentului cu alfa-blocant, înainte începerii tratamentului cu un inhibitor de PDE-5. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu doze mici de inhibitor de PDE-5. În plus, pacienții trebuie avertizați să se adreseze medicului la apariția simptomelor de hipotensiune arterială ortostatică.

Doxazosina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (98%). În studii *in vitro*, doxazosina nu influențează legarea de proteinele plasmatică a digoxinei, warfarinei, fenitoinii sau indometacinei. Nu au fost observate reacții adverse în cazul tratamentului concomitent cu diuretice tiazidice, furosemidă, beta-blocante adrenergice, antibiotice, antidiabetice orale, uricozurice și anticoagulante.

Studiile *in vitro* sugerează că doxazosina este un substrat al citocromului P450 3A4 (CYP 3A4). Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent doxazosină cu un inhibitor puternic al CYP 3A4, cum ar fi claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină sau voriconazol (vezi pct 5.2).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente care influențează metabolizarea hepatică.

Cardura XL 4 mg poate influența activitatea plasmatică a reninei și excreția urinară a acidului vanilmandelic. Trebuie avut în vedere acest lucru la interpretarea rezultatelor de laborator.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date adecvate referitoare la utilizarea Cardura la femei gravide. În studiile cu doxazosină la animale, la doze foarte mari a fost observată o reducere a supraviețuirii fetale. Aceste doze au fost de aproximativ 300 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om. De aceea, în timpul sarcinii, doxazosina trebuie administrată doar după evaluarea raportului beneficiu matern /risc potențial fetal.

##### Alăptarea

S-a demonstrat că excreția doxazosinei în laptele matern este foarte scăzută (cu doza relativă la sugar mai mică de 1%), cu toate acestea, la om, nu sunt date suficiente. Nu poate fi exclus riscul la nou-născut sau la copil și, prin urmare, doxazosina trebuie administrată numai dacă medicul consideră că beneficiul așteptat depășește riscul potențial.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Doxazosina poate afecta capacitatea de a conduce și de a folosi utilaje, în special la începutul tratamentului.

#### 4.8 Reacții adverse

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse considerate ca fiind posibil produse de tratamentul cu doxazosină sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacții adverse
--	-----------	-----------------

Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului respirator, infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Anorexie, gută, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate, depresie, insomnie
	Foarte rare	Agitație, nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli, cefalee, somnolență
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral , hipoestezie, sincopă, tremor
	Foarte rare	Amețeli posturale, parestezie
Tulburări oculare	Foarte rare	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații, tahicardie
	Mai puțin frecvente	Angină pectorală, infarct miocardic
	Foarte rare	Bradicardie, aritmii cardiace
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială posturală
	Foarte rare	Eritem tranzitor al feței și gâtului
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Bronșită, tuse, dispnee, rinită
	Mai puțin frecvente	Epistaxis
	Foarte rare	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, dispepsie, xerostomie, greață
	Mai puțin frecvente	Constipație, diaree, flatulență, vărsături, gastroenterite
	Rare	Obstrucție gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Colestază, hepatită, icter

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit
	Mai puțin frecvente	Eruptie cutanată tranzitorie
	Foarte rare	Alopecie, purpură, urticarie
Tulburări musculo-schleletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Lombalgii, mialgii
	Mai puțin frecvente	Artralгии
	Foarte rare	Crampe musculare, slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Cistită, incontinență urinară
	Mai puțin frecvente	Disurie, hematurie, micțiuni frecvente
	Foarte rare	Tulburări de micțiune, nicturie, poliurie, creșterea diurezei
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Impotență
	Foarte rare	Ginecomastie, priapism
	Cu frecvență necunoscută	Ejaculare retrogradă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie, dureri toracice, simptome asemănătoare gripei, edeme periferice
	Mai puțin frecvente	Dureri
	Foarte rare	Fatigabilitate, stare generală de rău
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Teste funcționale hepatice anormale, creștere în greutate

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

##### *Simptome*

Cefalee, amețeli, pierderea conștienței, sincopă, dispnee, hipotensiune arterială, palpitații, tahicardie, aritmie, greață, vărsături, posibil hipoglicemie, hipokaliemie.

##### *Tratament*

Tratamentul este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

Dializa nu este recomandată, deoarece doxazosina se leagă în proporție crescută de proteinele plasmatiche.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, antiadrenergice cu acțiune periferică, antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici; preparate urologice, medicamente pentru tratamentul hipertrofiei benigne de prostată, antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici codul ATC: C02CA04; G04CAN1

#### Hipertensiune

Doxazosina este un antagonist selectiv și competitiv al receptorilor alfa-1-adrenergici postsinaptici.

Administrarea doxazosinei cu eliberare modificată la pacienții hipertensivi determină o reducere semnificativă clinic a tensiunii arteriale, ca rezultat al scăderii rezistenței vasculare periferice. Se pare că acest efect rezultă din blocarea selectivă a receptorilor alfa<sub>1</sub>-adrenergici localizați la nivel vascular. În schema cu administrare o dată pe zi, reducerea semnificativă clinic a tensiunii arteriale este prezentă întreaga zi, menținându-se până la 24 de ore după administrarea dozei. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială este controlată prin administrarea dozei inițiale de 4 mg doxazosină. La pacienții cu hipertensiune arterială, reducerea tensiunii arteriale în cursul tratamentului cu doxazosină cu eliberare modificată a fost similară în ortostatism și clinostatism.

Pacienții tratați cu doxazosină standard pentru hipertensiune arterială pot fi trecuți la terapia cu doxazosină cu eliberare modificată și, la nevoie, dozele pot fi mărite treptat.

Spre deosebire de blocantele neselective ale receptorilor alfa-adrenergici, în cazul terapiei de durată cu doxazosină nu au fost observate fenomene de toleranță. Creșterea activității reninei plasmatică și tahicardia au fost rareori observate în cazul terapiei prelungite cu doxazosină.

Doxazosina are efecte favorabile asupra profilului lipidic, cu o creștere a raportului HDL-colesterol/colesterol total și o reducere modestă a trigliceridelor totale și a colesterolului total. Relevanța clinică a acestor constatări nu este cunoscută. În plus, doxazosina îmbunătățește sensibilitatea la insulină la pacienții la care aceasta era afectată.

S-a arătat că tratamentul cu doxazosină determină regresia hipertrofiei ventriculare stângi, inhibarea agregării plachetare și intensificarea capacității de activare a plasminogenului tisular. S-a arătat că doxazosina nu are efecte adverse metabolice și se poate folosi la pacienții cu diabet zaharat și gută.

#### Hiperplazia benignă de prostată

Administrarea doxazosinei STGI la pacienții cu HBP duce la ameliorarea semnificativă a dinamicii urinare și a simptomatologiei. Se consideră că efectele din HBP se datorează blocării selective a receptorilor alfa 1-adrenergici localizați în stroma musculară și capsula prostatică, precum și la nivelul colului vezical.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### *Absorbție*

După administrarea orală de doze terapeutice, doxazosina cu eliberare modificată este bine absorbită, cu concentrații plasmatiche maxime atinse treptat după 8-9 ore de la administrare. Concentrațiile plasmatiche maxime constituie aproximativ o treime față de cele obținute în cazul administrării aceleiași doze sub forma comprimatelor de doxazosină cu eliberare imediată. Totuși, după 24 de ore concentrațiile plasmatiche înaintea dozei următoare sunt similare.

Caracteristicile farmacocinetice ale doxazosinei cu eliberare modificată duc la reducerea fluctuațiilor concentrației plasmatiche.

Diferența dintre concentrația plasmatică maximă și cea minimă a doxazosinei cu eliberare modificată se reduce la mai puțin de jumătate din cea în cazul doxazosinei cu eliberare imediată.

La starea de echilibru, biodisponibilitatea relativă a doxazosinei forma cu eliberare modificată comparativ cu forma cu eliberare imediată a fost de 54% la doza de 4 mg și de 59% la doza de 8 mg.

Studiile de farmacocinetică cu doxazosină cu eliberare modificată la vârstnici nu au arătat o afectare a acesteia comparativ cu pacienții mai tineri.

#### *Biotransformare/Eliminare*

Eliminarea plasmatică este bifazică, cu timpul de înjumătățire plasmatică terminal de 22 de ore. Această constatare stă la baza administrării dozei o dată pe zi. Doxazosina este intens metabolizată, mai puțin de 5% din doză fiind excretată sub formă nemetabolizată.

Studiile de farmacocinetică cu doxazosină cu eliberare imediată la pacienții cu insuficiență renală nu au arătat modificări semnificative față de pacienții cu funcție renală normală.

Nu există date suficiente cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică și la efectele medicamentelor care influențează funcția hepatică (de exemplu cimetidina). Într-un studiu clinic la 12 subiecți cu insuficiență hepatică moderată, administrarea doxazosinei în doză unică a dus la o creștere a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) cu 43% și la o reducere a clearance-ului oral aparent, cu 40%. Similar oricărui medicament metabolizat în întregime hepatic, administrarea doxazosinei la pacienții cu funcție hepatică afectată trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.4).

Doxazosina se leagă în proporție de aproximativ 98% de proteinele plasmatic.

Prima etapă de metabolizare a doxazosinei se face prin O-demetilare și hidroxilare. Doxazosina este metabolizată în ficat. Studiile *in vitro* sugerează că principala cale de eliminare este prin intermediul CYP 3A4; cu toate acestea, căile de metabolizare CYP 2D6 și CYP 2C9 sunt implicate în eliminare, dar într-o măsură mai mică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Potențial carcinogen*

Administrarea pe termen lung în cadrul dietei (până la 24 de luni) de doxazosină în doze maxime tolerate (40 mg/kg pe zi la șobolani și 120 mg/kg pe zi la șoareci) nu evidențiază potențial carcinogen. Cele mai mari doze investigate la șobolani și șoareci au fost asociate cu creșterea ASC (măsură a expunerii sistemice) de 8 și, respectiv, de 4 ori față de ASC la om la doza de 16 mg pe zi.

#### *Potențial mutagen*

Studiile de mutagenitate nu evidențiază un efect al medicamentului sau metaboliților acestuia la nivel cromozomial sau subcromozomial.

#### *Afectarea fertilității*

Studiile la șobolani au demonstrat reducerea fertilității la masculii tratați cu doxazosină în doze orale de 20 mg/kg pe zi (dar nu și la doze de 5 sau 10 mg/kg pe zi), corespunzător unei ASC de expunere de 4 ori mai mare decât cea la om, obținută cu ajutorul unei doze de 12 mg pe zi. Acest efect a fost reversibil la 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Nu a fost raportată afectarea fertilității la bărbați.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*



#### *Strat activ*

Oxid de polietilenă (55-75 cps)  
Hipromeloză (5 cps)  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Stearat de magneziu.

#### *Strat osmotic*

Oxid de polietilenă (5500-7500 cps)  
Clorură de sodiu  
Hipromeloză (5 cps)  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Stearat de magneziu.

#### *Membrana de acoperire*

Acetat de celuloză  
Macrogol 3350

#### *Film*

*Opadry white (YS-7063)*: hipromeloză (15 cps), macrogol 3350, dioxid de titan (E 171)  
*Cerneală neagră de imprimare (S-1-17823)*: shellac glaze 45% (20% esterificat) în etanol, alcool izopropilic, oxid negru de fer (E 172), alcool n-butilic, propilenglicol, hidroxid de amoniu 28%.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al-PVdC a câte 14 comprimate cu eliberare modificată  
Cutie cu 4 blistere din Al-PA-PVdC/Al-PVdC a câte 7 comprimate cu eliberare modificată

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UPJOHN EESV  
Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Olanda

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

1245/2008/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației - Noiembrie 2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie, 2020