

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
CASOWYM

Mze

2011 -06- 21

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamisil 125 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 125 mg terbinafiny (*Terbinafinum*), w postaci terbinafiny chlorowodoru.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Grzybica paznokci wywołana przez dermatofity.
- Grzybica owłosionej skóry głowy wywołana przez dermatofity.
- Grzybicze zakażenia skóry wywołane przez dermatofity, takie jak: grzybica tułowia, grzybica obrębna pachwin, grzybica stóp oraz zakażenia skóry wywołane przez drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *Candida albicans*). Wskazania do leczenia doustnego w tych przypadkach zależą zazwyczaj od miejsca, ciężkości i rozległości zakażenia.

Uwaga:

Lamisil tabletki, w przeciwieństwie do produktów terbinafiny przeznaczonych do stosowania miejscowego, nie jest skuteczny w leczeniu łupieżu pstrego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt przeznaczony do podania doustnego.

Czas leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

Na rynku są dostępne również tabletki Lamisil 250 mg.

#### Dzieci

Nie są dostępne dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat (zwykle o masie ciała < 12 kg).

Dzieci o masie ciała < 20 kg 62,5 mg (pół tabletki 125 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała 20 do 40 kg 125 mg (1 tabletki 125 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała > 40 kg 250 mg (2 tabletki 125 mg) raz na dobę.

#### Dorośli

250 mg raz na dobę.

#### Zakażenia skóry

Zalecany okres leczenia:

- Grzybica stóp międzypalcowa, typ podeszwowy i (lub) mokasynowy: 2 do 6 tygodni.
- Grzybica tułowia, grzybica obrębna pachwin: 2 do 4 tygodni.
- Drożdżycza skóry: 2 do 4 tygodni.

Może się zdarzyć, że całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia nastąpi dopiero po kilku tygodniach od wyleczenia mikologicznego.

#### Zakażenia owłosionej skóry głowy

Zalecany czas leczenia:

Grzybica owłosionej skóry głowy: 4 tygodnie.

Grzybica owłosionej skóry głowy występuje głównie u dzieci.

### **Grzybica paznokci**

U większości pacjentów całkowite wyleczenie uzyskuje się po 6 do 12 tygodniach leczenia.

### **Grzybica paznokci rąk**

6-tygodniowy okres leczenia jest wystarczający w większości przypadków zakażeń paznokci rąk.

### **Grzybica paznokci stóp**

12-tygodniowy okres leczenia jest wystarczający w większości przypadków zakażeń paznokci stóp. Niektórzy pacjenci z wolnym tempem wzrostu paznokci mogą wymagać dłuższego okresu leczenia. Optymalne efekty kliniczne uwidaczniają się w kilka miesięcy od przeprowadzenia i zakończenia leczenia przeciwgrzybiczego, co wiąże się z okresem potrzebnym do odrośnięcia zdrowej płytki paznokciowej.

### **Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów**

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

Nie zaleca się stosowania produktu Lamisil u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.4).

#### **Zaburzenia czynności nerek**

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Lamisil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2).

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie ma danych wskazujących na to, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innych dawek i że mogą się u nich pojawiać działania niepożądane inne niż u młodszych pacjentów. W razie przepisywania tego produktu osobom w podeszłym wieku, należy wziąć pod uwagę występujące wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4.).

#### **Dzieci**

Wykazano dobrą tolerancję produktu Lamisil w postaci tabletek u dzieci w wieku powyżej 2 lat.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Znana nadwrażliwość na terbinafinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Czynność wątroby**

Nie zaleca się stosowania produktu Lamisil u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby. Przed przepisaniem produktu Lamisil, należy ocenić czy nie występowała wcześniej choroba wątroby. Działanie toksyczne na wątrobę może wystąpić u pacjentów z istniejącą uprzednio chorobą wątroby, jak również u pacjentów, u których ona nie występowała. U pacjentów stosujących produkt Lamisil, bardzo rzadko zgłaszano ciężką niewydolność wątroby (niekiedy zakończoną zgonem lub wymagającą przeszczepu wątroby). W większości przypadków przyczyną zaburzeń czynności wątroby były inne ciężkie zaburzenia ogólnoustrojowe, a związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem produktu Lamisil nie został ustalony (patrz punkt 4.8).

W przypadku następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby: utrzymujące się nudności niewyjaśnionego pochodzenia, brak łaknienia lub uczucie zmęczenia, żółtaczka, wymioty, bóle brzucha, ciemno zabarwiony moczu lub jasno zabarwione stolce, należy przerwać stosowanie produktu Lamisil i oszacować czynność wątroby.

U pacjentów leczonych produktem Lamisil przez okres dłuższy niż 6 tygodni zaleca się wykonywanie badań czynności wątroby (oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych).

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu Lamisil wykazały, że klirens tego leku może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby.

### **Zaburzenia skóry**

U pacjentów stosujących produkt Lamisil, bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka). W przypadku wystąpienia postępującej wysypki skórnej, należy przerwać stosowanie produktu Lamisil.

### **Zaburzenia krwi**

U pacjentów leczonych produktem Lamisil, bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania nieprawidłowego składu krwi (neutropenii, agranulocytozy, trombocytopenii, niedokrwistości aplastycznej). W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek nieprawidłowości w składzie krwi pacjentów leczonych produktem Lamisil, należy ocenić przyczynę tej nieprawidłowości i rozważyć zmianę leczenia, w tym przerwanie stosowania produktu Lamisil.

### **Zaburzenia nerek**

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Lamisil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 300  $\mu\text{mol/l}$ ), nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

### **Interakcje z innymi lekami**

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem izoenzymu CYP2D6. Z tego względu pacjenci przyjmujący jednocześnie leki, które są metabolizowane głównie przez ten enzym takie, jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory adrenergiczne  $\beta$ , leki selektywnie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny, leki przeciwaritmiczne grupy 1A, 1B i 1C oraz inhibitory MAO typu B, powinni być pod ścisłą kontrolą (patrz pkt. 4.5) szczególnie jeśli leki te charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym.

### **Inne**

Ze względu na zawartość laktozy produkt Lamisil tabletki 125 mg nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Wpływ innych leków na terbinafinę**

Klirens terbinafiny mogą przyspieszać leki, które indukują metabolizm, natomiast hamować go mogą leki, które hamują aktywność cytochromu P450. W przypadku konieczności zastosowania takich leków równocześnie, należy odpowiednio dostosować dawkę produktu Lamisil.

*Leki, które mogą nasilać działanie terbinafiny lub zwiększać jej stężenie w osoczu krwi*  
Cymetydyna zmniejszyła klirens terbinafiny o 33%.

*Leki, które mogą osłabiać działanie terbinafiny lub zmniejszać jej stężenie w osoczu krwi*  
Ryfampicyna zwiększała klirens terbinafiny o 100%.

### **Wpływ terbinafiny na inne leki**

Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach na zdrowych ochotnikach świadczą, że terbinafina może bardzo nieznacznie zmniejszyć lub zwiększyć klirens leków metabolizowanych przez układ cytochromu P 450 (np. terfenadyny, triazolamu, tolbutamidu lub doustnych środków antykoncepcyjnych) z wyjątkiem leków metabolizowanych przez CYP2D6 (patrz poniżej).

Terbinafina nie wpływa na klirens antypiryny ani digoksyny.

U pacjentek przyjmujących produkt Lamisil równocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zgłaszano przypadki zaburzeń miesiączkowania. Jednakże częstość występowania tych zaburzeń pozostaje w granicach częstości ich występowania u pacjentek przyjmujących jedynie doustne środki antykoncepcyjne.

*Terbinafina może nasilać działanie lub zwiększać stężenie w osoczu następujących leków*

## Kofeina

Terbinafina zmniejszała klirens dożylnie podawanej kofeiny o 19%.

## Leki metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem CYP2D6. Wyniki tych badań mogą mieć znaczenie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez ten enzym, takich jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory adrenergiczne  $\beta$ , leki selektywnie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny, leki przeciwaritmiczne grupy 1A, 1B i 1C oraz inhibitory MAO typu B, szczególnie jeśli charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym (patrz punkt 4.4).  
Terbinafina zmniejszała klirens dezypraminy o 82%.

*Terbinafina może zmniejszać działanie lub stężenie w osoczu następujących leków*

Terbinafina zwiększała klirens cyklosporyny o 15%.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania wpływu leku na płód i badania płodności na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego działania. Ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży, produktu Lamisil nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści leczenia uzasadniają podjęcie takiego ryzyka.

Terbinafina przenika do mleka kobiecego, dlatego matki stosujące produkt Lamisil, nie powinny karmić piersią.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Lamisil na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## 4.8 Działania niepożądane

Produkt Lamisil jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i przemijające. Poniżej wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek.

Działania niepożądane (Tabela 1) uporządkowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo rzadko:	Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko:	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy), skórny i układowy liszaj rumieniowaty.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	Ból głowy.
Niezbyt często:	Zaburzenia smaku do utraty smaku włącznie, ustępujące zazwyczaj w czasie kilku tygodni po zaprzestaniu leczenia. Zgłaszano pojedyncze przypadki długotrwałych zaburzeń smaku. Obserwowano przypadki zmniejszonego spożycia pokarmów prowadzące do znaczącej utraty masy ciała.
Bardzo rzadko:	Zawroty głowy, parestezje i niedoczulica.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często:	Uczucie pełności, utrata apetytu, niestrawność, nudności, słabe bóle brzucha, biegunka.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko:	Zaburzenie czynności wątroby i dróg żółciowych, głównie

	cholestatyczne. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby (niektóre zakończone zgonem lub wymagające przeszczepu wątroby). W większości przypadków przyczyną zaburzeń czynności wątroby były inne ciężkie zaburzenia ogólnoustrojowe, a związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem produktu Lamisil nie został ustalony.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	Łagodne postacie odczynów skórnych (wysypka, pokrzywka).
Bardzo rzadko:	Ciężkie odczyny skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona wysypka krostowata). Pojawienie się wykwitów skórnych łuszczycopodobnych lub zaostrzenie łuszczycy. Łysienie, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>	
Bardzo często:	Reakcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (ból stawów, ból mięśni).
<b>Zaburzenia ogólne</b>	
Bardzo rzadko:	Zmęczenie.

#### **Inne działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu**

Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu zidentyfikowano następujące działania niepożądane, przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Ze względu na to, że działania te zgłaszano na zasadzie dobrowolności w populacji o nieznanym wielkości, podanie częstości ich występowania nie zawsze jest możliwe.

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** niedokrwistość.

**Zaburzenia układu immunologicznego:** reakcja anafilaktyczna, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą.

**Zaburzenia naczyniowe:** zapalenie naczyń.

**Zaburzenia układu nerwowego:** utrata węchu, w tym trwała utrata węchu, upośledzenie węchu.

**Zaburzenia żołądka i jelit:** zapalenie trzustki.

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych.

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** choroba grypopodobna, gorączka.

**Badania diagnostyczne:** zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Opisano kilka przypadków przedawkowania (do 5 g), które wywołały bóle głowy, nudności, bóle w nadbrzuszu i zawroty głowy.

Zalecane leczenie przedawkowania polega na eliminacji leku, przede wszystkim przez podanie węgla aktywowanego oraz, w razie potrzeby, na objawowym leczeniu podtrzymującym.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego.

kod ATC: D 01 B A02

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim zakresie działania przeciwgrzybiczego. Terbinafina działa na grzyby patogenne skóry, włosów i paznokci, w tym na dermatofity rodzaju *Trichophyton* (np. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (np. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* oraz drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *C. albicans*) i *Pityrosporum*.

Terbinafina już w małym stężeniu działa grzybobójczo na dermatofity, pleśnie oraz niektóre grzyby dimorficzne. Na drożdżaki, w zależności od gatunku, działa grzybobójczo lub grzybostatycznie.

Terbinafina zakłóca wybiórczo wczesną fazę biosyntezy steroli grzybów. Prowadzi to do niedoboru ergosterolu i do wewnątrzkomórkowej kumulacji skwalenu, co powoduje śmierć komórek grzybów. Terbinafina działa przez hamowanie epoksydazy skwalenu w błonie komórkowej grzybów. Enzym epoksydaza skwalenu nie jest związany z układem cytochromu P450. Terbinafina nie wpływa na metabolizm hormonów oraz innych leków.

W przypadku przyjmowania leku doustnie, odkłada się on w skórze, włosach i w paznokciach, uzyskując stężenie grzybobójcze.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg terbinafiny, maksymalne stężenie w osoczu 0,97 µg/ml występuje w ciągu 2 godzin po podaniu leku. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi 0,8 godziny, a okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 4,6 godziny. Pokarm wpływa na biodostępność terbinafiny w umiarkowanym stopniu, nie wymagającym dostosowania dawki.

Terbinafina łączy się silnie z białkami osocza (99%), szybko przenika przez skórę i gromadzi się w lipofilnej warstwie rogowej naskórka. Terbinafina wydziela się również z łojem, osiągając w ten sposób duże stężenia w mieszkach włosowych, włosach i skórze, w miejscach, gdzie wydziela się najwięcej łoju. Istnieją również dowody, że terbinafina odkłada się w płytce paznokciowej w ciągu pierwszych tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Terbinafina jest szybko metabolizowana z udziałem co najmniej siedmiu izoenzymów CYP, a w szczególności przez: CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19.

Biotransformacja terbinafiny prowadzi do powstania metabolitów, które nie mają właściwości przeciwrzybiczych i są wydalane głównie z moczem.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 17 godzin. Brak dowodów, aby lek kumulował się. Nie zaobserwowano żadnych, związanych z wiekiem pacjentów, zmian w stężeniu terbinafiny w osoczu w stanie stacjonarnym, jednak szybkość eliminacji może być zmniejszona u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i wątroby, co powoduje zwiększenie stężenia terbinafiny we krwi.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu Lamisil wykazały, że klirens tego leku może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W długotrwałych badaniach (do roku) na szczurach i psach, nie zaobserwowano znaczących objawów toksyczności po podaniu doustnym dawek do około 100 mg/kg mc./dobę.

Po stosowaniu doustnym dużych dawek, wątrobę i nerki uznano za potencjalne narządy docelowe.

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na myszach, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych ani innych zmian, które można byłoby wiązać z doustnym podawaniem leku w dobowych dawkach do 130 mg/kg mc./dobę (samce) i do 156 mg/kg mc./dobę (samice).

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na szczurach, obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby u samców, którym podawano doustnie największą dawkę 69 mg/kg mc./dobę. Wykazano, że zmiany te, które mogą być związane z proliferacją peroksyosomów, były swoiste gatunkowo, gdyż nie obserwowano ich w badaniach rakotwórczości na myszach i w innych badaniach na myszach, psach i małpach.

W badaniach z zastosowaniem dużych dawek u małp, stwierdzono nieprawidłowości w załamywaniu światła w siatkówce po większych dawkach (poziom dawek nietoksycznych 50 mg/kg mc.). Te nieprawidłowości były związane z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka i ustępowały po zaprzestaniu podawania leku. Nie były one związane ze zmianami histologicznymi.

W 8-tygodniowym badaniu, w którym młodym szczurom doustnie podawano terbinafinę, wyznaczono poziom dawek nietoksycznych zbliżony do 100 mg/kg mc./dobę, a jedynym objawem niepożądanym było nieznaczne zwiększenie masy wątroby. U dojrzałych psów natomiast dawki  $\geq 100$  mg/kg mc./dobę (wartości AUC u samców około trzynastokrotnie, a u samic sześciokrotnie większe niż u dzieci) obserwowano objawy zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, w tym pojedyncze przypadki

drgawek. Podobne objawy obserwowano w przypadku wysokiej ekspozycji układowej po dożylnym podaniu terbinafiny dorosłym szczurom i małpom.

Nie wykazano działania mutagennego i klastogennego terbinafiny w standardowym zestawie testów badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność i inne parametry rozrodcze w badaniach na szczurach i królikach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Magnezu stearynian, hypromeloza, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), celuloza mikrokrystaliczna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Chronić przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Al/PVC zawierające 14 tabletek, umieszczone w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1731

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

31.12.1992; 29.04.1999; 28.06.2004; 16.05.2005; 12.12.2008

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011-07-12