

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2009-03-31

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nitrendypina Anpharm, 10 mg, tabletki

Nitrendypina Anpharm, 20 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 10 mg lub 20 mg nitrendypiny (*Nitrendipinum*).

Substancje pomocnicze: 52,97 mg lub 49 mg laktozy w jednej tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

10 mg: tabletki niepowlekane, okrągłe, gładkie, obustronnie wypukłe, koloru różowego z białymi i ciemnoróżowymi plamkami, bez uszkodzeń, jednostronnie dzielone rowkiem na pół.

20 mg: tabletki niepowlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, gładkie, barwy kremowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy ustalać indywidualnie, w zależności od stopnia zaburzeń. Leczenie jest zwykle długotrwałe.

Dorośli: ważne znaczenie ma rozpoczęcie leczenia od małej dawki nitrendypiny 5 – 10 mg stosowanej raz na dobę. Okres optymalizacji dawki polega na stopniowym zwiększaniu dawki o 5 do 10 mg w odstępach tygodniowych, pod kontrolą ciśnienia tętniczego w czasie 24 godzin od przyjęcia leku, celem uzyskania normalizacji ciśnienia rozkurczowego < 90 mm Hg, bądź ciśnienia tętniczego < 140/90 mm Hg (a u pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą, bądź niewydolnością nerek < 130/80 mm Hg). Rozpoczynanie leczenia od wstępnej dawki nitrendypiny 20 mg zwiększa dwukrotnie występowanie działań niepożądanych.

Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg – podawana w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin.

Podczas długotrwałego leczenia dawkę można zmniejszyć do 10 mg na dobę.

### **Stosowanie u osób w podeszłym wieku i osób z zaburzeniami czynności wątroby**

U osób w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm leków może być wydłużony, co może być przyczyną niepożądanego obniżenia ciśnienia tętniczego.

W związku z tym u tych pacjentów zaleca się rozpoczynanie leczenia od najmniejszej skutecznej dawki 5 mg nitrendypiny (1/2 tabletki 10 mg) jeden raz na dobę oraz stopniowe zwiększanie dawki dobowej o 5 mg pod kontrolą ciśnienia tętniczego. Często udaje się uzyskać pożądane obniżenie ciśnienia tętniczego stosując dawkę 5-10 mg dwa razy na dobę. Jeżeli, pomimo zastosowania małej dawki preparatu, występuje znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, leczenie należy zmienić. Należy zachować ostrożność w trakcie zwiększania dawki u osób w podeszłym wieku.

### **Stosowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek**

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### **Dzieci i młodzież (<18 lat)**

Nie zaleca się stosowania nitrendypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

### **Sposób podawania**

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować po posiłku, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

Tabletek nie należy popijać sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5)!

Ponieważ nitrendypina jest wrażliwa na działanie światła, tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nie wolno stosować preparatu u pacjentów:

- z nadwrażliwością na nitrendypinę, na jakikolwiek lek z grupy 1,4-dihydropirydynowych antagonistów wapnia lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- we wstrząsie kardiogenym;
- z niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg);
- z nasilonym zwężeniem lewego ujścia tętniczego;
- z ostrym zawałem mięśnia sercowego (w ciągu pierwszych 4 tygodni);
- z niestabilną dusznicą bolesną;
- u kobiet w ciąży i karmiących piersią (patrz punkt 4.6)

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby działanie preparatu może być nasilone i (lub) przedłużone. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od możliwie najmniejszej dawki (patrz punkt 4.2) oraz starannie monitorować pacjentów w trakcie leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Należy zachować szczególną ostrożność oraz dokładnie monitorować pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca oraz pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (bez stymulatora serca) podczas leczenia preparatem Nitrendypina Anpharm.

Podczas stosowania antagonistów wapnia mogą wystąpić uporczywe reakcje skórne (aż do wystąpienia rumienia wielopostaciowego lub złuszczonego zapalenia skóry), ustępujące po odstawieniu leku.

Antagoniści wapnia w rzadkich przypadkach mogą powodować rozrost dziąseł. Konieczne jest zachowanie odpowiedniej higieny jamy ustnej (regularne czyszczenie zębów, kontrola płytki nazębnej).

Preparat zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nitrendypina jest metabolizowana przez izoenzymy 3A4 cytochromu P-450, zlokalizowanego w błonie śluzowej żołądka i w wątrobie. Produkty lecznicze hamujące lub indukujące powyższy system enzymatyczny mogą zmieniać efekt pierwszego przejścia i klirens nitrendypiny.

##### **β-adrenolityki i (lub) inne preparaty przeciwnadciśnieniowe**

β-adrenolityki i (lub) inne preparaty przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie nitrendypiny.

##### **Preparaty moczopędne**

Na początku leczenia skojarzonego z preparatami moczopędnymi może wystąpić zwiększone wydalanie sodu z moczem.

##### **Preparaty zwiotczające mięśnie**

Czas oraz nasilenie działania preparatów zwiotczających mięśnie, takich jak pankuronium lub wekuronium, mogą być zwiększone u pacjentów leczonych nitrendypiną.

#### Cymetydyna, ranitydyna

Cymetydyna i ranitydyna (jednak w mniejszym stopniu) mogą spowodować zwiększenie stężenia nitrendypiny w osoczu i, w związku z tym, nasilenie jej działania.

#### Digoksyna

W przypadku leczenia skojarzonego digoksyną i nitrendypiną należy się spodziewać zwiększenia stężenia digoksyny w osoczu. Należy monitorować pacjentów pod kątem pojawienia się objawów przedawkowania digoksyny. Jeżeli jest to konieczne, zaleca się zmniejszenie dawki digoksyny.

#### Ryfampicyna

Ryfampicyna silnie indukuje układ 3A4 cytochromu P-450. W przypadku leczenia skojarzonego ryfampicyną i nitrendypiną, biodostępność nitrendypiny (jak i innych dihydropirydynowych antagonistów wapnia) jest znacznie zmniejszona, co powoduje osłabienie jej działania przeciwnadciśnieniowego.

#### Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje metabolizm utleniania nitrendypiny. Dlatego jednoczesne spożycie soku grejpfrutowego prowadzi do zwiększenia stężenia nitrendypiny w osoczu i, w konsekwencji, do nasilenia jej działania przeciwnadciśnieniowego.

Jeżeli sok grejpfrutowy spożywany jest regularnie, działanie soku może utrzymywać się przez co najmniej 3 dni od ostatniego spożycia.

Suplementacja wapniem może prowadzić do osłabienia działania hipotensyjnego.

#### **Teoretycznie możliwe interakcje**

##### Fenytoina, fenobarbital, karbamazepina

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających potencjalne interakcje pomiędzy nitrendypiną i preparatami przeciwdrgawkowymi. Niemniej jednak, fenytoina, fenobarbital i karbamazepina są znanymi potencjalnymi induktorami układu 3A4 cytochromu P-450. Ich zastosowanie w leczeniu skojarzonym z preparatami wykazującymi podobną strukturę do nitrendypiny znacząco zmniejsza biodostępność tych drugich. Dlatego należy się spodziewać odpowiedniego klinicznie zmniejszenia biodostępności nitrendypiny i, w konsekwencji, osłabienia jej działania. Jeżeli, w trakcie leczenia skojarzonego z fenytoina, fenobarbitalem lub karbamazepiną, dawka nitrendypiny

jest zwiększona, po zakończeniu leczenia preparatami przeciwdrgawkowymi dawkę tą należy zmniejszyć.

#### Ketokonazol, itraconazol, flukonazol

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających potencjalne interakcje pomiędzy nitrendypiną i ketokonazolem, itraconazolem lub flukonazolem. Dla tego typu preparatów, znanych inhibitorów układu 3A4 cytochromu P-450, udokumentowano różnego typu interakcje z innymi dihydropirydynowymi antagonistami wapnia. Dlatego, w przypadku ich zastosowania w leczeniu skojarzonym z doustnie podawaną nitrendypiną, nie można wykluczyć istotnego zwiększenia ogólnej biodostępności nitrendypiny na skutek zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia. W przypadku jednoczesnego stosowania tych preparatów z nitrendypiną należy u pacjentów kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i, jeśli jest to konieczne, zmniejszyć dawkę nitrendypiny.

#### Nefazodon

Nie przeprowadzono jeszcze oficjalnych badań oceniających potencjalne interakcje pomiędzy nitrendypiną i nefazodonom. Ten preparat przeciwdepresyjny jest bardzo silnym inhibitorem układu 3A4 cytochromu P-450; z tego powodu nie można wykluczyć potencjalnego zwiększenia stężenia nitrendypiny w osoczu w przypadku leczenia skojarzonego z nefazodonom.

#### Kwas walproinowy

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających potencjalne interakcje pomiędzy nitrendypiną i kwasem walproinowym. Ponieważ podawanie kwasu walproinowego prowadzi, na skutek hamowania układu enzymatycznego, do zwiększenia stężenia w osoczu, podobnego pod względem budowy antagonisty wapnia, nimodypiny, nie można wykluczyć zwiększenia stężenia nitrendypiny w osoczu i, w konsekwencji, nasilenia jej działania.

#### Erytromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna, roksytromycyna

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających potencjalne interakcje pomiędzy nitrendypiną i wymienionymi powyżej antybiotykami makrolidowymi. Antybiotyki te są znanymi inhibitorami układu 3A4 cytochromu P-450, który bierze udział w metabolizmie innych preparatów; dlatego nie można wykluczyć potencjalnego zwiększenia stężenia nitrendypiny w osoczu, jeżeli jest ona stosowana w leczeniu skojarzonym z antybiotykami makrolidowymi.

#### Amprenawir, atazanawir, rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających potencjalne interakcje pomiędzy nitrendypiną i inhibitorami proteazy. Preparaty te są opisywane jako silne inhibitory układu 3A4

cytochromu P-450; dlatego nie można wykluczyć potencjalnego zwiększenia stężenia nitrendypiny w osoczu, jeżeli jest ona stosowana w leczeniu skojarzonym z inhibitorami proteazy.

#### Chinuprystyna, dalfoprystyna

Doświadczenia ze stosowaniem innego antagonisty wapnia, nifedypiny, wykazały, że jednoczesne stosowanie chinuprystyny/dalfoprystyny może prowadzić do zwiększenia stężenia nifedypiny w osoczu. Jeżeli powyższe preparaty stosowane są w leczeniu skojarzonym z nitrendypiną, zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego i, jeśli jest to konieczne, zmniejszenie dawki nitrendypiny.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Preparat Nitrendypina Anpharm jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży i podczas karmienia piersią.

##### **Ciąża**

Badania wykonane na zwierzętach (myszy, szczury, króliki, małpy) wykazały, że antagoniści wapnia, a wśród nich nitrendypina wywierają działanie embriotoksyczne i teratogenne.

Brak danych dotyczących stosowania nitrendypiny u kobiet w ciąży.

##### **Karmienie piersią**

Nitrendypina przenika do mleka matki w znacznych ilościach. Stężenia osiągnęte w mleku odpowiadają stężeniom w osoczu. Do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających zarówno przenikanie nitrendypiny do mleka matki, jak i potencjalne działania niepożądane u dzieci karmionych piersią.

W przypadku konieczności stosowania nitrendypiny, należy przerwać karmienie piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Leczenie nadciśnienia tętniczego może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia, podczas zwiększania dawki, w przypadku zmiany leku na inny lub podczas jednoczesnego spożywania alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona następująco:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznaną (nie do ustalenia na podstawie dostępnych danych)

#### Zaburzenia serca

- Często: szczególnie na początku leczenia mogą wystąpić napady dusznicy bolesnej, a u pacjentów z wcześniej istniejącą dusznicą bolesną może dojść do zwiększenia częstości, wydłużenia czasu trwania lub nasilenia napadów, kołatanie serca, tachykardia
- Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Bardzo rzadko: leukopenia, agranulocytoza

#### Zaburzenia układu nerwowego:

- Bardzo często: ból głowy (szczególnie na początku leczenia, przemijający)
- Niezbyt często: parestezje, ośrodkowe zawroty głowy, zmęczenie, omdlenie, niepokój

#### Zaburzenia oka

- Niezbyt często: nieprawidłowe widzenie, widzenie niewyraźne

#### Zaburzenia ucha i błędnika

- Niezbyt często: obwodowe zawroty głowy

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Niezbyt często: duszność

#### Zaburzenia żołądka i jelit

- Niezbyt często: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie
- Bardzo rzadko: rozrost dziąseł

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Niezbyt często: częstsze oddawanie moczu, wielomocz

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Bardzo często: nagłe zaczerwienienie twarzy (szczególnie na początku leczenia, przemijające)

- Niezbyt często: skórne reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, pokrzywka, wysypka, nadwrażliwość na światło
- Bardzo rzadko: złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyń ruchomy

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Niezbyt często: ból mięśni, ból stawów

#### Zaburzenia naczyniowe

- Bardzo często: obrzęki obwodowe (szczególnie na początku leczenia, przemijające)
- Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze
- Rzadko: leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Niezbyt często: zwiększenie masy ciała, nadmierne pocenie się
- Bardzo rzadko: gorączka

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Rzadko: zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktywności transaminaz we krwi)

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Bardzo rzadko: zaburzenia wzrodu, ginekomastia, krwotoki miesiączkowe

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### 4.9 Przedawkowanie

#### Objawy ostrego zatrucia

Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), bóle głowy, niedociśnienie tętnicze (z zapaścią krążeniową) i zmiany częstości akcji serca (tachykardia lub bradykardia).

#### Leczenie

Na początku leczenia należy wykonać płukanie żołądka, a następnie podać węgiel aktywowany. Należy monitorować czynności życiowe. W przypadku wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego wskazane jest podanie dopaminy lub noradrenaliny. Należy zwrócić uwagę na negatywne działanie katecholamin (zwłaszcza zaburzenia rytmu serca). W przypadku bradykardii wskazane jest podanie atropiny lub orcyprenaliny (tak samo, jak w przypadku innych antagonistów wapnia).



Na podstawie doświadczenia dotyczącego zatrucia innymi antagonistami wapnia, objawy przedmiotowe ulegają natychmiastowej poprawie po wielokrotnym podaniu 10 ml 10% glukonianu wapnia lub 10% chlorku wapnia we wstrzyknięciach dożylnych, po których stosuje się wlew dożylny tych preparatów (należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia hiperkalcemii). W podobnych przypadkach skuteczne są również katecholaminy, ale tylko w dużych dawkach. Następnie leczenie należy określić na podstawie najbardziej widocznych objawów. Nitrendypina nie podlega dializie; hemoperfuzja oraz plazmafereza są również nieskuteczne (patrz punkt 5.2).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny

Kod ATC: C 08 CA 08

Nitrendypina jest 1,4-dihydropirydynowym antagonistą wapnia, o działaniu przeciwnadciśnieniowym. Tak jak inni antagoniści wapnia nitrendypina blokuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśniowych naczyń, co prowadzi do:

- ochrony przed nadmiernym dopływem wapnia do komórki,
- zahamowania zależnych od wapnia skurczów mięśni naczyń,
- zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego,
- obniżenia patologicznie zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi,
- łagodnego działania natriuretycznego, szczególnie na początku leczenia.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### **Wchłanianie**

Po podaniu doustnym nitrendypina wchłania się szybko i praktycznie całkowicie, w około 88%.

Biologiczny okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi 30-60 min.

Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po około 1-3 godzinach od podania, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 6,1- 19 µg/l.

Na skutek znacznego metabolizmu pierwszego przejścia, układowa dostępność nitrendypiny wynosi 20-30%.

#### **Dystrybucja**

Nitrendypina wiąże się z białkami osocza (albuminami) w około 96-98%, dlatego nie podlega dializie.

Nie można usunąć nitrendypiny z krwi ani za pomocą hemodializy, ani dializy otrzewnowej. Objętość

dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi 5-9 l/kg.

### **Metabolizm/Wydalenie**

Po podaniu doustnym nitrendypina podlega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia; jest praktycznie całkowicie metabolizowana poprzez proces utleniania w wątrobie. Metabolity są, z punktu widzenia farmakodynamiki, nieczynne. Mniej niż 0,1% dawki doustnej wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej. Nitrendypina w postaci metabolitów wydalana jest głównie przez nerki (około 77% podanej dawki doustnej), pozostała część wydalana jest z kałem i żółcią.

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji nitrendypiny, podanej w postaci tabletek, wynosi około 8-12 godzin. W stanie stacjonarnym nie obserwowano kumulowania się substancji czynnej lub metabolitów.

Ponieważ nitrendypina jest wydalana prawie całkowicie poprzez procesy metaboliczne w wątrobie, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby należy spodziewać się wydłużonego czasu eliminacji oraz 2-3-krotnie dłuższego biologicznego okresu półtrwania nitrendypiny.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

#### **Toksyczny wpływ na rozmnażanie**

Badania przeprowadzone na szczurach, dotyczące wpływu na rozmnażanie i działania toksycznego, nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność i rozwój około- i pourodzeniowy w przypadku zastosowania dawek mniejszych niż 10 mg/kg mc. U zarodków królików występowały różnego typu ubytki paliczków. Jednakże, nieprawidłowości te najczęściej powiązane były ze zmniejszeniem maciczo-łożyskowego przepływu krwi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza, skrobia ziemniaczana, poliwinylpirolidon, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna, sodu laurylosiarczan, celuloza mikrokrystaliczna.

Tabletki o mocy 10 mg zawierają ponadto czerwień koszenilową (E-124).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25<sup>o</sup> C, chronić od światła.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii oranżowej PVC i Al w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

30 szt. (1 blister po 30 szt. lub 2 blistry po 15 szt.) oraz

60 szt. (2 blistry po 30 szt. lub 4 blistry po 15 szt.).

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

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

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA

ul. Annopol 6 B, 03-236 Warszawa

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

10 mg – R/2772

20 mg – R/1396

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

05.10.1995; 13.05.1999, 20.07.2004, 20.05.2005, 30.10.2008

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

2009 -05- 2 2