

2008 -05- 12

ya

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxycardil 60, 60 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletkę powlekaną zawiera 60 mg diltiazemu chlorowodoru (*Diltiazemi hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 71 mg, sacharoza 0,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie choroby wieńcowej serca, zapobieganie ostrym zespołom wieńcowym w przebiegu przewlekłej niewydolności wieńcowej, dusznicy bolesnej typu Prinzmetal'a i dusznicy bolesnej w stanie pozawałowym. Długotrwałe leczenie nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta. Zwykle leczenie rozpoczyna się od małych dawek, zwiększając je aż do uzyskania właściwego efektu leczniczego. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Tabletki należy połknąć bez rozgryzania, popijając wodą, najlepiej przed posiłkiem. Nie należy nagle przerywać leczenia. Dawkę należy zmniejszać stopniowo.

Dorośli:

Choroba wieńcowa serca

W chorobie wieńcowej serca zwykle stosuje się 180-360 mg chlorowodoru diltiazemu na dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 360.

Nadciśnienie tętnicze

Zwykle stosuje się 180 mg chlorowodoru diltiazemu na dobę w 3 dawkach podzielonych (1 tabletką 60 mg 3 razy na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 360.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci:

Nie należy stosować preparatu u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Przy doborze właściwej dawki jednorazowej należy uwzględnić występowanie preparatu w postaciach o zróżnicowanej zawartości chlorowodoru diltiazemu (tabletki powlekane 60 mg – do stosowania 3 - 4 razy na dobę, tabletki o przedłużonym uwalnianiu 120 mg, 180 mg i 240 mg – do stosowania 1 - 2 razy na dobę).

4.3 Przeciwwskazania

Preparatu Oxycardil 60 nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- w zespole chorego węzła zatokowego u pacjentów bez wszczepionego rozrusznika;
- w bloku przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia u chorych bez wszczepionego rozrusznika;
- przy znacznym niedociśnieniu tętniczym (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg);
- w świeżym zawale mięśnia sercowego;
- w lewokomorowej niewydolności mięśnia sercowego;
- we wstrząsie;
- w migotaniu lub trzepotaniu przedsionków z dodatkową drogą przewodzenia;
- w bradykardii.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat należy stosować ostrożnie się u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek, oraz u osób w podeszłym wieku, gdyż lek może osiągać u nich większe stężenie w surowicy krwi.

Należy również zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia lub śródkomorowymi zaburzeniami przewodnictwa oraz u osób z cukrzycą.

Diltiazem przedłuża refrakcję w węźle przedsionkowo-komorowym, zwykle pozostając bez wpływu na czynność węzła zatokowego. Jednak u osób z zespołem chorego węzła zatokowego może to powodować, chociaż rzadko, bradykardię lub blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

Diltiazem zwykle nie wpływa na kurczliwość komór serca; jednak w rzadkich przypadkach u chorych z niewydolnością serca obserwowano pogorszenie funkcji komór. Szczególna ostrożność jest konieczna u chorych otrzymujących jednocześnie diltiazem i preparat z grupy leków blokujących receptory β -adrenolityczne, lub pochodne naparstnicy.

Obniżenie ciśnienia po podaniu diltiazemu może niekiedy prowadzić do wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego.

Diltiazem jest intensywnie metabolizowany w wątrobie i wydalany jest zarówno z żółcią jak i z moczem przez nerki. Dlatego też podobnie jak w przypadku innych preparatów o podobnym metabolizmie i drogach wydalania, podczas długotrwałego leczenia konieczne jest okresowe badanie czynności wątroby i nerek.

Produkt zawiera laktozę i sacharozę. Nie należy stosować go u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy lub fruktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, niedoborem sacharazy-izomaltazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Diltiazem jest metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P-450. Podstawowym izoenzymem zaangażowanym w metabolizm produktu jest CYP3A4. Dlatego też jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez ten enzym może spowodować konkurencyjne hamowanie metabolizmu tych leków. Diltiazem nasila działanie leków hipotensyjnych i azotanów.

Wzmaga ujemne działanie dromotropowe, inotropowe i chronotropowe leków β -adrenolitycznych oraz leków przeciwaritmicznych. Diltiazem powoduje zwiększenie dostępności biologicznej propranololu nawet o 50%. Jednak jednoczesne stosowanie diltiazemu i doustnych leków β -adrenolitycznych jest zwykle dobrze tolerowane. Cymetydyna zwiększa stężenie diltiazemu. Działanie to jest prawdopodobnie związane z hamowaniem układu cytochromu P-450 przez cymetydynę. Kwas acetylosalicylowy upośledza wchłanianie diltiazemu. Jednoczesne stosowanie diltiazemu i digoksyny może prowadzić do zwiększenia stężenia digoksyny nawet o około 20%, co zwiększa ryzyko wystąpienia bradykardii. Diltiazem zwiększa stężenia cyklosporyny A, karbamazepiny i teofiliny w surowicy. Antagoniści wapnia mogą wzmacniać ujemny ino- i dromotropowy wpływ leków znieczulających oraz nasilić ich działanie rozszerzające naczynia. Jednoczesne stosowanie wymienionych leków wymaga zachowania ostrożności. Indometacyna, fenytoina i tolbutamid nie wpływają na wielkość frakcji wolnej diltiazemu. Istnieją doniesienia literaturowe dotyczące interakcji z litem i warfaryną.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym leczeniu symwastatyną lub atrowastatyną. Należy stosować najniższe skuteczne dawki i obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów rhabdomyolizy.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego i niewydolności mięśnia sercowego przy jednoczesnym leczeniu amiodaronem.

4.6 Ciąża lub laktacja

Kategoria C.

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących wpływu diltiazemu na płód ludzki. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach, którym podawano bardzo duże dawki diltiazemu (5-do 10 krotnie większe w mg/kg masy ciała od zalecanych dawek dobowych) wykazano wzrost śmiertelności oraz zaburzenia rozwojowe płodów.

Preparatu nie wolno stosować u kobiet w ciąży.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Pacjentki w wieku rozrodczym leczone preparatem Oxycardil 60 powinny stosować skuteczną antykoncepcję. Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży.

Diltiazem przenika do mleka kobiecego. Preparatu nie wolno podawać kobietom karmiącym piersią. Jeśli konieczne jest stosowanie diltiazemu, należy zrezygnować z karmienia piersią.

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

Diltiazem może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Działanie takie może wystąpić zwłaszcza na początku leczenia, przy zwiększaniu dawki, przy zmianach sposobu terapii lub przy jednoczesnym przyjmowaniu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono uwzględniając klasyfikację układów i narządów oraz następujące częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

W badaniach klinicznych przeprowadzonych dotychczas rzadko obserwowano poważne działania niepożądane.

W trakcie badania klinicznego u 900 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano poniższe działania niepożądane: obrzęki (9%), bóle głowy (8%), zawroty głowy (6%), astenia(5%), bradykardia zatokowa (3%), uderzenia gorąca (3%) i blok przedsionkowo-komorowy I stopnia (3%). Jedynie wystąpienie obrzęków i prawdopodobnie bradykardii uzależnione jest od wielkości dawki.

Podczas badań klinicznych u ponad 2100 pacjentów z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym otrzymujących diltiazem zaobserwowano najczęściej ($>1\%$) poniższe działania niepożądane: obrzęki (5,4%), bóle głowy (4,5%), zawroty głowy (3,4%), astenia(2,8%), , blok przedsionkowo-komorowy I stopnia (1,8%) uderzenia gorąca (1,7%), nudności (1,6%), bradykardia zatokowa (1,5%) i wysypka (1,5%).

Rzadziej wystąpić mogą również następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

REWISTER W DZ. R.O.N.
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Bardzo rzadko: w pojedynczych przypadkach obserwowano trombocytopenię;

Zaburzenia układu krążenia:

Często: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia

Rzadko: bóle wieńcowe, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia, zaburzenia w zapisie EKG, niedociśnienie, zastoinowa niewydolność serca;

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności;

Niezbyt często: brak apetytu, zaparcia, biegunki, wymioty, niestrawność; zwiększenie masy ciała;

Bardzo rzadko: przy długotrwałym stosowaniu obserwowano zapalnie działające i przerosty żołądka;

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy;

Rzadko: parestezje, zaburzenia pamięci, zaburzenia chodu, omamy, bezsenność, zwiększona pobudliwość nerwowa, zaburzenia osobowości, drżenia, senność;

Zaburzenia okulistyczne

Rzadko: podwójne widzenie, podrażnienie spojówek;

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szumy uszne, dzwonienie w uszach;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: duszność, nieżyt nosa, krwawienia z nosa;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: obrzęki obwodowe, wysypka;

Rzadko: wybroczyny, świąd, nadwrażliwość na światło, pokrzywka;

Bardzo rzadko w pojedynczych przypadkach opisywano: zespół Stevensa-Johnsona.

Alergiczne reakcje skórne w tym rumień wielopostaciowy, zapalenie naczyń, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych obserwowano w pojedynczych izolowanych przypadkach.

Zmiany dermatologiczne zwykle mają charakter przejściowy i samoistnie ustępują

niezależnie od stosowania leku. Jeśli reakcja skórna utrzymuje się należy zaprzestac

przyjmowania produktu.

MINISTERSTWO LEKARSTWA
Departament Polityki Lekarskiej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle mięśni, bóle kostno-stawowe;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: w pojedynczych przypadkach opisywano zwiększenie stężenia glukozy we krwi;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, omdlenia;

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: nieznaczne zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, transaminazy asparaginianowej, transaminazy alaninowej i dehydrogenazy młeczanowej. Reakcje te występowały zwykle w początkowym okresie leczenia i ustępowały po odstawieniu preparatu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia czynności seksualnych, ginekomastia;

Zaburzenia układu moczowego

Radko: moczenie nocne, wielomocz;

Zaburzenia psychiczne:

Rzadko: depresja.

Ciężkie działania niepożądane po podaniu diltiazemu występują rzadko. Niewydolność serca i zaburzenia przewodnictwa mogą być czynnikami usposabiającymi do tego rodzaju reakcji.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu u ludzi może wystąpić: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, bloki przewodzenia w układzie bodźcoprzewodzącym serca (z nagłym zatrzymaniem serca włącznie) prowadzące do niewydolności mięśnia sercowego. Dodatkowo często pojawia się podwyższony poziom glukozy.

Okres półtrwania eliminacji leku wynosi 5,5 do 10,2 godziny.

Postępowanie należy dostosować do ciężkości zatrucia.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Skuteczne zmniejszenie stężenia leku we krwi uzyskiwano, stosując hemoperfuzję przez węgiel aktywowany. W zatruciu dawkami do 10 g skuteczne było postępowanie podtrzymujące.

Postępowanie objawowe obejmuje: podanie atropiny, stymulację serca, podawanie płynów, leków wazopresyjnych oraz inotropowododających (dopaminy, dobutaminy lub isoprenaliny), wspomaganie oddechu. Niekiedy stosuje się płukanie żołądka lub wywołanie wymiotów, podaje węgiel aktywowany, związki wapnia *i.v.* Diltiazemu nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy.

W przypadku objawów zatrzymania oddechu i krążenia należy natychmiast rozpocząć resuscytację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywni antagoniści wapnia działający bezpośrednio na mięsień sercowy; pochodne benzotiazepiny;

Kod ATC: C 08 DB 01

Chlorowodorek diltiazemu jest pochodną benzotiazepiny, należy do grupy antagonistów wapnia. Jest związkiem hamującym napływ jonów wapnia z otoczenia do wnętrza komórki. Diltiazem działa poprzez blokowanie wolnych kanałów wapniowych, przede wszystkim, w obrębie mięśni gładkich naczyń, układu bodźcoprzewodzącego serca i mięśnia sercowego. Zablockowaniu ulegają głównie kanały w komórkach zdepolaryzowanych. Lek działa rozkurczająco na mięśnie gładkie tętnic, w tym także tętnic wieńcowych (słabo działa na układ żylny). Prowadzi to do zmniejszenia oporu obwodowego i obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia następczego serca, co poprawia równowagę tlenową w miokardium i odpowiada za korzystne działanie diltiazemu w stabilnej chorobie wieńcowej. Nasilenie działania hipotensyjnego koreluje do pewnego stopnia z napięciem ściany naczyń; u osób z nadciśnieniem redukcja ciśnienia jest większa niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Działając bezpośrednio na tętnice wieńcowe, diltiazem zwiększa przepływ wieńcowy bez „zespołu podkradania”, rozszerzając silniej tętniczki oporowe i prekapilarne niż tętnice podnasilrdziowe. Efekt rozszerzania światła naczyń wieńcowych odgrywa istotną rolę zwłaszcza w chorobie wieńcowej z komponentą spastyczną.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miłkowska 15

U człowieka diltiazem hamuje skurcz naczyń zarówno spontaniczny jak i wywołany przez ergotaminę.

Diltiazem wykazuje powinowactwo do układu bodźcoprzewodzącego mięśnia sercowego.

W badaniach doświadczalnych hamuje przewodnictwo w węźle zatokowym i przedsionkowo-komorowym, w dużych zaś stężeniach działa inotropowo ujemnie.

W stężeniach terapeutycznych nie działa inotropowo ujemnie, zwłaszcza, gdy czynność komór jest prawidłowa. U osób z wydolnym sercem pojemność minutowa i ciśnienie rozkurczowe w jamach serca nie ulegają zmianie; jednak w niewydolności serca diltiazem może powodować pogorszenie funkcji tego narządu.

Diltiazem obniża ciśnienie tętnicze w pozycji stojącej i leżącej. Stosunkowo rzadko, podawanie diltiazemu prowadzi do niedociśnienia ortostatycznego. Istnieje zależność pomiędzy wielkością stężenia diltiazemu we krwi a nasileniem zwolnienia czynności serca. Diltiazem zmniejsza wysiłkowe wzrosty ciśnienia. Podczas wysiłku maksymalnego częstość skurczów serca pozostaje bez zmian lub jest nieznacznie zwolniona.

Lek nie powoduje odruchowej tachykardii.

Diltiazem antagonizuje obwodowe i nerkowe efekty angiotensyny II. Nie obserwowano, by u osób zażywających diltiazem występowała aktywacja układu renina-angiotensyna.

Długotrwałe podawanie diltiazemu nie prowadzi do podwyższenia stężenia katecholamin w osoczu.

U chorych z zespołem chorego węzła zatokowego diltiazem znacząco przedłuża cykl zatokowy (niekiedy o 50%).

W dotychczasowych badaniach nie obserwowano, nawet po dawkach sięgających 540 mg, zaburzeń rytmu groźniejszych niż blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, a maksymalne przedłużenie odcinka PR nie przekraczało 0,08 sek.

Lek nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów i węglowodanów. Diltiazem zmniejsza mikroalbuminurię u chorych z nadciśnieniem i przewlekłą niewydolnością nerek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym diltiazem dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego (średnio ponad 90% podanej dawki), lecz w stopniu różniącym się osobniczo. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi mniej niż 20% podanej dawki ze względu na znaczny efekt "pierwszego przejścia" przez krążenie wątrobowe. Zwiększenie dawki dobowej zwiększa dostępność biologiczną diltiazemu. Wzrasta ona także nawet do 90%, w

Instytut Farmacji
ul. M. Skłodowska-Curie 15
Warszawa 00-652

trakcie podawania wielokrotnego, co jest związane z wysycaniem się wątrobowych szlaków metabolicznych.

Maksymalne stężenie we krwi jest obserwowane po 3 do 4 h od momentu podania preparatu (t_{max}). Okres półtrwania ($T_{1/2}$) diltiazemu w fazie eliminacji wynosi 3,2 do 6,6 h. Może on ulegać wydłużeniu u osób w podeszłym wieku i u chorych z marskością wątroby.

Diltiazem wiąże się z białkami osocza w 77 do 85%, z czego 35 do 40% przypada na albuminy. Wiązanie z białkiem nie zależy od stężenia diltiazemu w surowicy.

Diltiazem jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, głównie poprzez deacetylację. Głównym metabolitem jest deacetylodiltiazem, wykazujący 25 do 50% aktywności farmakologicznej diltiazemu.

Diltiazem jest wydalany, głównie w postaci metabolitów; z kałem (65%) oraz z moczem (35%). Około 1 do 3% niezmienionego diltiazemu ulega wydaleniu przez nerki. Zaburzenia czynności nerek nie mają znaczącego wpływu na farmakokinetykę diltiazemu,

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i możliwego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach, w których samicom i samcom szczurów podawano dawki do 100 mg/kg/m.c. nie stwierdzono szkodliwego wpływu na płodność i rozrodczość. W badaniach u myszy, szczurów i królików, w których stosowano duże dawki diltiazemu, przekraczające 6-krotnie dawki maksymalne stosowane w praktyce klinicznej, stwierdzano wzrost śmiertelności płodów i zaburzenia rozwojowe układu kostnego, serca, siatkówki oka i języka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Składniki rdzenia:

Laktoza jednowodna

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%,

Olej rycynowy uwodorniony,

Glinu wodorotlenek uwodniony,

Talk,

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Magnezu stearynian.

Składniki otoczki:

Hypromeloza,

Sacharoza,

Glicerol 85%,

Tytanu dwutlenek,

Magnezu stearynian,

Polisorbat 80.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al/ PVC/PVDC w tekturowym pudełku

30, 60, 100 tabletek (3, 6, 10 blistrów po 10 tabletek)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Schwarz Pharma Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

6911, R/1211

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

06.12.1996 r.; 29.04.1999 r.; 24.06.2004 r.; 20.05.2005 r.

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

2008 -12- 12

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-932 Warszawa
ul. Miłocicka 15