

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Theovent 300, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg *Theophyllinum* (teofiliny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki są barwy białej w kształcie dwustronnie wypukłego krążka z rowkiem ułatwiającym dzielenie, o gładkiej powierzchni bez odprysków.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Produkty teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, takie jak Theovent 300, nie są przeznaczone do doraźnego leczenia stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwężeniem oskrzeli).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rowek na tabletki Theovent 300 ułatwia dzielenie leku na dwie części.

Tabletek nie należy rozgryzać lub miażdżyć, należy je połykać w całości lub podzielone wzdłuż kreski (konieczność taka może zaistnieć w przypadku dawkowania leku u dzieci).

Dorośli:

1 tabletki (300 mg) - 2 razy na dobę (co 12 godzin) podczas posiłku.

U pacjentów z astmą oskrzelową z nasileniem objawów nocą lub rano można podawać 1 tabletkę (300 mg) raz na dobę, wieczorem.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat:

0,5 tabletki (150 mg) - 2 razy na dobę (co 12 godzin) podczas posiłku.

U pacjentów z nasileniem objawów nocą lub rano można podawać 1/2 tabletki (150 mg) raz na dobę, wieczorem.

Dawkę teofiliny należy dobierać indywidualnie uwzględniając skuteczność działania produktu i tolerowanie leku przez pacjenta. Dawkowanie najlepiej jest ustalać po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu (zakres stężeń terapeutycznych: 8 - 20 µg/ml). Monitorowanie stężenia teofiliny w osoczu jest wskazane zwłaszcza w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. Jeśli pacjent stosował wcześniej teofilinę lub jej związki, należy to

uwzględnić ustalając dawkę początkową i odpowiednio ją zmniejszyć. Dawkę należy obliczyć na podstawie beztłuszczowej masy ciała, ponieważ teofilina nie przenika do tkanki tłuszczowej. W razie zmiany produktu teofiliny na inny produkt teofiliny należy monitorować terapię, kontrolując stężenie teofiliny w surowicy. Dobowa dawka podtrzymująca teofiliny u dorosłych wynosi około 11 do 13 mg/kg mc.

Palaczom należy podawać odpowiednio większą dawkę teofiliny z uwzględnieniem masy ciała niż niepalącym dorosłym pacjentom z powodu szybszego wydalania teofiliny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas dobierania dawki u osób palących, które są w trakcie rzucania palenia, ponieważ stężenie teofiliny w osoczu jest u nich zwiększone w porównaniu z osobami niepalącymi.

Na ogół wydalanie teofiliny przebiega wolniej u pacjentów z niewydolnością serca, ciężkim niedotlenieniem, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, zapaleniem płuc, ostrym obrzękiem płuc, zakażeniami wirusowymi (zwłaszcza grypa), gorączka niepoddająca się leczeniu, u osób w podeszłym wieku i u pacjentów przyjmujących niektóre leki (patrz punkt 4.5) oraz po spożyciu większych ilości alkoholu.

Informowano też o zmniejszeniu wydalania teofiliny po szczepieniu przeciw grypie i gruźlicy. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Bardzo często u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydalanie teofiliny jest wolniejsze. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może dojść do kumulacji metabolitów teofiliny. Dlatego u tych pacjentów należy stosować mniejsze dawki i zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na teofilinę oraz pozostałe ksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Teofiliny nie należy podawać pacjentom z czynną chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy oraz padaczką.

Nie podawać pacjentom ze świeżym zawałem mięśnia sercowego oraz tachyarytmiami.

Nie stosować w skojarzeniu z efedryną u dzieci.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Długotrwałe podawanie takiej samej dawki teofiliny wywołuje różny efekt terapeutyczny:

- u osób w wieku podeszłym (spowolniona eliminacja) i dzieci (zmienny klirens nerkowy w zależności od wieku);
- u kobiet (inny w I i II okresie cyklu miesięcznego - zróżnicowana eliminacja) i mężczyzn;
- u osób palących jedną i więcej paczek papierosów dziennie (skrócony okres półtrwania);
- u osób stosujących inne leki wydłużające lub skracające okres półtrwania teofiliny (patrz punkt 4.5);
- u tej samej osoby, w zależności od pory dnia, w której podawany jest lek (spowolnione wchłanianie w nocy).

Ostrożność należy zachować u pacjentów: z sercem płucnym, z zaburzeniami rytmu serca (oprócz bradyarytmii), niestabilną dławicą piersiową, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu, z nadciśnieniem tętniczym, z niedotlenieniem krwi, z porfirią, z chorobą wrzodową w wywiadzie, w przewlekłych chorobach płuc, w ostrym obrzęku płuc, we wstrząsie, w gorączce powyżej 38,5°C trwającej ponad 24 godziny, w zaburzeniach czynności tarczycy, w trakcie szczepień i posocznicy, w chorobach nerek, u pacjentów, którzy przestali palić tytoń w trakcie leczenia.

Należy stale monitorować stężenie teofiliny we krwi u pacjentów z niewydolnością krążenia (w zastoinowej niewydolności serca), w przypadku alkoholizmu, w niewydolności wątroby, w przypadku infekcji wirusowych, ponieważ w wymienionych sytuacjach możliwe jest zmniejszenie klirensu teofiliny, co może doprowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia leku w osoczu.

Powyższe różnice przemawiają za koniecznością indywidualnego dawkowania tego leku w zależności od stężenia teofiliny we krwi.

Nie należy równocześnie stosować innych produktów zawierających teofilinę lub pochodne ksantyny. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania aminofiliny należy prowadzić stałą obserwację stężenia teofiliny w osoczu.

Wydalanie teofiliny jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku (60 lat i więcej). Stosowanie jej u tych pacjentów oraz u pacjentów z licznymi schorzeniami, pacjentów ciężko chorych lub leczonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej jest związane ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego. U tych pacjentów należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu.

Jeśli u pacjenta otrzymującego teofilinę wystąpią nudności i wymioty, należy odstawić lek i oznaczyć stężenie teofiliny we krwi.

Alkohol etylowy oraz tytoń zwiększają klirens teofiliny, dlatego przy jednoczesnym stosowaniu teofiliny może być konieczne zwiększenie dawkowania teofiliny.

U pacjentów z epizodami padaczki w wywiadzie zaleca się zastosowanie alternatywnych terapii, gdyż teofilina może nasilać intensywność drgawek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm teofiliny może być przyspieszony lub jej biodostępność oraz skuteczność mogą być zmniejszone u osób palących oraz w przypadkach jednoczesnego przyjmowania następujących leków: barbiturany, karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna, izoprenalina, prymidon, sulfinpirazon, preparaty zawierające ziele dziurawca. U pacjentów stosujących teofilinę jednocześnie z którymkolwiek z wyżej wymienionych leków może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny.

Metabolizm teofiliny może być spowolniony lub stężenie teofiliny w osoczu może zwiększyć się, nasilając ryzyko przedawkowania i toksyczności, jeśli teofilinę stosuje się równocześnie z następującymi lekami: erytromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna, jozamicyna, spiromycyna, fluorowane chinolony (cyprofloksacyna), izoniazyd, glikokortykosteroidy, allopuryinol, cymetydyna, propranolol, propafenon, leki blokujące kanał wapniowy (np. werapamil lub diltiazem), furosemid, tyklopidyna, meksyletyna, fluwoksamina, interferon, tiabendazol, metotreksat, doustne środki antykoncepcyjne. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny. Istnieją dowody na występowanie interakcji pomiędzy teofiliną i szczepionką przeciw grypie.

Istnieją doniesienia o toksycznym działaniu teofiliny podawanej równocześnie z ranitydyną. Izoproterenol może zmniejszać stężenie teofiliny we krwi, ale jednocześnie nasilać jej efekt działania poprzez wpływ na rozszerzenie oskrzeli.

Zafirlukast spowalnia metabolizm teofiliny i nasila jej działanie.

Teofilina nasila działanie leków moczopędnych.

Równoczesne przyjmowanie teofiliny z imipenemem może powodować występowanie napadów padaczkowych.

Teofilina prowadzi do osłabienia działania litu przyspieszając jego wydalanie.

Teofilina może powodować osłabienie działania leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Równoczesne stosowanie teofiliny z halotanem może prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca, natomiast z ketaminą może powodować obniżenie progu drgawkowego.

Ksantyny (w tym teofilina) mogą nasilać niedotlenienie oraz hipokaliemię spowodowaną przez jednoczesne stosowanie beta₂-agonistów, kortykosteroidów, leków moczopędnych. Jest to szczególnie

istotne w przypadku zaostrzeń astmy oskrzelowej. Zaleca się wówczas monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Nie należy stosować jednocześnie teofiliny i fluwoksaminy. Jeżeli jest to jednak konieczne, zaleca się zmniejszenie dawki teofiliny o połowę i monitorowanie stężenia teofiliny we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie podczas ciąży

Teofilina przenika przez barierę łożyskową, dlatego nie zaleca się jej stosowania w ciąży.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania leku u ludzi.

W badaniach u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogennego podając dawki 2 do 3 razy większe niż zwykle stosowane dawki u ludzi w mg/m² pc.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne u szczurów, którym podawano 220 mg/kg masy ciała.

Należy unikać stosowania teofiliny w pierwszym trymestrze ciąży.

W drugim i trzecim trymestrze ciąży lek może być podawany jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Stopień wiązania teofiliny z białkami osocza oraz klirens mogą ulegać zmniejszeniu wraz z rozwojem ciąży. Wskazane może być zmniejszenie dawki, aby uniknąć działań niepożądanych.

Stosowanie teofiliny w końcowym okresie ciąży może hamować kurczliwość macicy. Należy uważnie obserwować stan zdrowia noworodków narażonych *in utero* na działanie teofiliny w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych wywołanych jej działaniem.

Stosowanie w okresie laktacji

W czasie przyjmowania produktu nie należy karmić piersią, ponieważ około 1% teofiliny przenika do mleka kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teofilina, nawet jeśli jest przyjmowana zgodnie z zaleceniami, może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy przyjmowana jest w skojarzeniu z alkoholem lub innymi lekami zaburzającymi sprawność psychofizyczną.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od stężenia leku we krwi.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi teofilinę obserwowano następujące działania niepożądane:

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia wapnia i kreatyniny w surowicy.

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: kołatania serca, tachykardia, arytmie nadkomorowe.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: zawroty i bóle głowy, niepokój, bezsenność, nadpobudliwość, drażliwość, wzmożone odruchy, drżenia mięśniowe, drgawki, nawet zagrażające życiu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: zgaga, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, biegunka, krwawe wymioty, nasilenie istniejącego refluksu żołądkowo-przełykowego z powodu rozkurczu zwieracza przełyku (aspiracja treści żołądkowej może wywołać napad astmy nocnej), podrażnienie żołądka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: nasiloną diureza.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: łysienie.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiperurykemia, zmiany stężenia elektrolitów w surowicy, hipokaliemia, hiperglikemia.

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: spadki ciśnienia tętniczego, zaczerwienienie twarzy, niewydolność krążenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, zaczerwienienie twarzy, świąd, wysypka, przyspieszenie oddechu.

Działania niepożądane mogą być bardziej nasilone u pacjentów z osobniczą nadwrażliwością lub w przypadku przedawkowania (stężenie teofiliny w osoczu większe niż 20 µg/ml).

4.9 Przedawkowanie

Dawka ponad 3 g wywołuje poważne objawy przedawkowania (u dziecka 40 mg/kg). Dawka śmiertelna wynosi około 4,5 g u dorosłego (60 mg/kg u dziecka).

Objawy

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu utrzymuje się w zakresie terapeutycznym (do 20 µg/ml), w zależności od wrażliwości osobniczej, objawy niepożądane to: nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, niepokój, bezsenność, splątanie, wymioty z domieszką krwi, hiperglikemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, spadek ciśnienia krwi, kwasica metaboliczna, drgawki, drżenia, zaburzenia rytmu serca (tachyarytmie komorowe i nadkomorowe), tachykardia.

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 20 µg/ml, wymienione wyżej objawy są bardziej nasilone.

Jeśli stężenie teofiliny jest większe niż 25 µg/ml, mogą wystąpić ciężkie dolegliwości ze strony ośrodkowego układu nerwowego i serca: drgawki, ciężkie zaburzenia rytmu serca i niewydolność krążenia, rabdomioliza, zapalenie trzustki, śpiączka.

U pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na teofilinę, informowano o ciężkich działaniach niepożądanych, które wystąpiły, gdy stężenia teofiliny w osoczu były mniejsze od opisanych powyżej.

Postępowanie w razie przedawkowania

W fazie wchłaniania leku do ok. 1 godziny po jego przyjęciu podawać duże dawki węgla aktywowanego dożołądkowo oraz zastosować płukanie żołądka. Węgiel aktywowany podawany doustnie zwiększa eliminację teofiliny. Stosować leczenie objawowe.

Należy monitorować czynności życiowe, utrzymywać drożność dróg oddechowych (intubacja), podawać tlen, kontrolować i w razie konieczności uzupełniać niedobory płynów i elektrolitów. W razie konieczności zastosować hemoperfuzję.

Należy kontrolować stężenie potasu i magnezu w osoczu i w razie konieczności wyrównywać poziom elektrolitów pamiętając, że w przypadku podania dużej ilości potasu może dojść do ostrej hiperkaliemii w okresie rekonwalescencji.

Zaburzenia rytmu serca najlepiej pozostawić nieleczone, a w razie konieczności należy leczyć lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, przy czym należy pamiętać, że są one przeciwwskazane u pacjentów z chorobami obturacyjnymi oskrzeli. Należy unikać leków przeciwarrytmicznych obniżających próg drgawkowy (takich jak lidokaina) z powodu możliwości zaostrzenia drgawek. W przypadku wystąpienia napadów drgawek należy podać benzodiazepiny, np.: diazepam lub w przypadku napadów nawracających fenobarbital.

W hipokaliemii stosuje się chlorek potasu.

W przypadku wymiotów stosuje się metoklopramid.

W przypadku podejrzenia ostrego zatrucia należy stale kontrolować stężenie teofiliny w osoczu do momentu zanotowania zmniejszenia stężenia leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego. Ksantyny.

Kod ATC: R03D A04

Teofilina działa rozkurczająco na mięśnie gładkie dróg oddechowych, wykazuje również działanie przeciwzapalne.

Mechanizm działania nie jest całkowicie poznany, polega m.in. na hamowaniu specyficznej fosfodiesterazy, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie stopnia rozpadu cAMP i osłabienie czynności skurczowej mięśni gładkich.

Pobudza także ośrodek oddechowy poprzez nasilenie jego wrażliwości na działanie dwutlenku węgla. Hamuje późną fazę reakcji alergicznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Teofilina wchłania się z przewodu pokarmowego szybko, prawie całkowicie i ze stałą prędkością. Nieznaczne przyspieszenie wchłaniania obserwuje się u pacjentów w podeszłym wieku, natomiast spowolnienie pod wpływem pokarmów, preparatów obniżających pH soku żołądkowego oraz dużych dawek produktu. Zaobserwowano również lepsze wchłanianie teofiliny w godzinach porannych niż wieczornych. W terapii doustnej wskazane jest stosowanie produktów wolno uwalniających się, aby zapobiec trudnej do przewidzenia zmienności stężenia produktu w surowicy występującej podczas szybkiego wchłaniania teofiliny.

Dystrybucja

W układzie krwionośnym teofilina jest związana z białkami osocza w 40 do 60%. Objętość dystrybucji wynosi od 0,3 do 0,7 l/kg, średnio 0,45 l/kg. Istotnym czynnikiem nieznacznie zwiększającym objętość dystrybucji jest hipoproteinemia. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z marskością wątroby i (lub) z niewyrównaną kwasicią oraz wcześniaków i pacjentów w podeszłym wieku. Teofilina łatwo przenika przez barierę łożyska oraz do mleka kobiecego; przenika również przez barierę krew/mózg.

Metabolizm i eliminacja

Teofilina jest metabolizowana w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P-450A1 i P-450A2. U dorosłych ok. 85-90% podanej dawki jest unieczynniane, głównie do pochodnych dimetylowych i następnie szybko wydalane z moczem. Kofeina i 3-metyloksantyna są jedynymi czynnymi metabolitami teofiliny. Zmieniający się z wiekiem stopień biotransformacji wpływa na szybkość eliminacji, a zatem i na wielkość dawki potrzebnej do utrzymania terapeutycznego stężenia produktu w surowicy. U dorosłych dawka ta wynosi ok. 700 mg na dobę (wykazuje dużą zmienność międzysobniczą, od 400 do 2000 mg), a okres półtrwania wynosi od 4 do 16 h (średnio 8 h).

Badania parametrów farmakokinetycznych teofiliny

Parametry farmakokinetyczne teofiliny oznaczano u 22 zdrowych ochotników po podaniu jednorazowej dawki 300 mg – 1 tabletki produktu teofiliny o przedłużonym uwalnianiu. Maksymalne stężenie teofiliny w surowicy krwi wynosiło $4,834 \pm 1,580$ mg/l i wystąpiło po ok. 6 godzinach ($5,714 \pm 1,554$ h). Pole pod krzywą stężenie- czas (AUC) wynosiło: $114,07 \pm 45,20$ mg x h/l; objętość dystrybucji: $0,80 \pm 0,20$ l/kg, a biologiczny okres półtrwania: $15,14 \pm 5,28$ h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania teratogennego po podaniu dawek 2 do 3 razy większych, niż zwykle stosowane dawki u ludzi w mg/m^2 pc.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne u szczurów, którym podawano 220 mg teofiliny na kg masy ciała.

Teofilina nie wykazuje działania mutagennego u bakterii *Salmonella sp.* oraz w badaniach cytogenetycznych na jajnikach chińskiego chomika *in vitro* i *in vivo*.

Stwierdzono zmniejszenie płodności u myszy po stosowaniu teofiliny w dawkach 1 do 3 razy większych niż u ludzi w przeliczeniu na 1 m^2 pc. i u szczurów po stosowaniu dawek 2 do 3 razy większych niż zalecane u ludzi w przeliczeniu na 1 m^2 pc.

Znaczenie kliniczne w/w obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Talk

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Skład otoczki:

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ A)

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Krzemionka

Emulsja silikonowa SE2

Trietylu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od wilgoci.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 50 tabletek (5 blistrów po 10 sztuk).

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

Bez szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60 – 322 Poznań
tel. (61) 8601-200
fax (61) 8675-717

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1499

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

30.11.1990 r./17.05.1999 r./07.07.2004 r./15.06.2005 r./02.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -11- 2 5