

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranimax Teva, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 150 mg ranitydyny (*Ranitidinum*) w postaci chlorowodoru (co odpowiada 168 mg ranitydyny chlorowodoru).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 3,90 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nawracających dolegliwości dyspeptycznych nie związanych z chorobą organiczną przewodu pokarmowego, takich jak zgaga, nadkwaśność soku żołądkowego, bóle w nadbrzuszu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież od 16 lat:

W przypadku występowania nawracających objawów dyspeptycznych należy zastosować 1 tabletkę 150 mg, w razie potrzeby 2 raz na dobę. Nie należy stosować więcej niż 2 tabletki preparatu na dobę.

Jeśli dolegliwości nie ustępują po 2 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na ranitydynę i (lub) substancje pomocnicze,
- marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym w wywiadzie,
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nagle wystąpienie uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczący oddech, wysypka, świąd powiek i twarzy mogą być objawem uczulenia na preparat. Obserwowano zmiany czasu protrombinowego podczas jednoczesnego stosowania ranitydyny i warfaryny; zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania ranitydyny i leków przeciwzakrzepowych oraz okresowe kontrolowanie czasu protrombinowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia) są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu nerwowego; należy zwrócić szczególną uwagę na subtelne lub jawne zmiany osobowości lub możliwe interakcje z innymi lekami.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z owrzodzeniem żołądka należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, zwłaszcza u osób, u których dolegliwości dyspeptyczne nie występowały

wcześniej lub zmieniły charakter, a także u osób, u których wraz z zaburzeniami dyspeptycznymi występuje chudnięcie, ponieważ leczenie ranitydyną może maskować objawy choroby nowotworowej i opóźnić rozpoznanie.

Lek wydalany jest głównie przez nerki i dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek występuje podwyższone stężenie leku w osoczu. Należy dostosować dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek.

U pacjentów dializowanych lek należy podawać po zakończeniu dializy. Niewydolność wątroby nie wpływa na parametry farmakokinetyczne preparatu, należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania ranitydyny u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Ranitydyna może powodować nasilenie napadów porfirii ostrej; należy unikać stosowania preparatu u pacjentów z porfirią ostrą w wywiadzie.

U osób w podeszłym wieku, pacjentów z przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą lub pacjentów z obniżoną odpornością istnieje większe ryzyko rozwoju pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Duże badanie epidemiologiczne wykazało zwiększenie ryzyka rozwoju pozaszpitalnego zapalenia płuc u osób przyjmujących tylko ranitydynę, względem pacjentów, którzy przestali przyjmować lek o względny wzrost ryzyka 1,82 (95% CI 1,26-2,64).

Nie zaleca się podawania leku jednocześnie z terapią substytucyjną enzymami trzustkowymi lub w ostrym zapaleniu trzustki. Palenie tytoniu zmniejsza skuteczność leku.

Pacjentów leczonych jednocześnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i ranitydyną należy poddawać regularnej kontroli. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie.

Preparat 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

Ranitydyna może wpływać na absorpcję, biotransformację i eliminację nerkową innych leków. Zmieniona farmakokinetyka może wymagać dostosowania dawkowania stosowanych jednocześnie leków lub zaprzestanie ich stosowania.

Występują następujące mechanizmy interakcji:

1) Zahamowanie cytochromu P450 – powiązane z oksygenazami o mieszanej funkcji:

Ranitydyna stosowana w zwykłych dawkach terapeutycznych nie nasila działania leków, które są inaktywowane przez ten system enzymatyczny, tj. diazepam, lidokaina, fenytoina, propranolol i teofilina.

Donoszono o zmienionym czasie protrombinowym przy jednoczesnym stosowaniu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną). Z powodu wąskiego indeksu terapeutycznego, zaleca się dokładną kontrolę wydłużonego lub skróconego czasu protrombinowego podczas jednoczesnego leczenia ranitydyną. U osób w podeszłym wieku ranitydyna w dawce 150 mg trzy razy na dobę lub jednorazowo 300 mg przed snem powodowała zmniejszenie klirensu warfaryny o 60% i wydłużenie okresu półtrwania o 21%. W badaniach oceniających interakcje ranitydyny z warfaryną u pacjentów w średnim wieku, którym podawano dawki ranitydyny od 100 do 400 mg/dobę, nie obserwowano wpływu ranitydyny na klirens warfaryny lub czas protrombinowy. Nie prowadzono badań oceniających ryzyko interakcji warfaryny z ranitydyną w dawce powyżej 400 mg/dobę.

2) Mechanizm kompetycyjny dla wydzielania kanalikowego:

Ranitydyna jest częściowo eliminowana przez system kationowy, dlatego może wpływać na klirens innych leków eliminowanych tą drogą. Duże dawki ranitydyny (stosowane np. w chorobie Zollingera–Ellisona) mogą zmniejszyć wydalanie prokainamidu i N-acetyloprokainamidu i skutkować zwiększonym stężeniem tych leków w osoczu.

3) Zmiana pH w żołądku

Biodostępność pewnych leków może być zmieniona. Może to objawiać się zwiększeniem absorpcji (triazolam, midazolam, glipizyd) lub zmniejszeniem absorpcji (np. ketokonazol, atazanawir, delawirdyna, gefitynib). Podczas jednoczesnego stosowania należy zachować przynajmniej 2 godziny przerwy między podaniem tych leków i ranitydyny.

Ranitydyna może hamować metabolizm glipizydu, glibenklamidu, metoprololu, midazolamu, nifedypiny, fenytoiny, teofiliny. Jednoczesne stosowanie z fenytoiną może zwiększać ryzyko ataksji. Leki zubożniające oraz pokarm nie wpływają istotnie na parametry farmakokinetyczne ranitydyny, wydłuża się czas niezbędny do wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu.

Brak jest dowodów występowania interakcji pomiędzy ranitydyną i amoksycyliną oraz metronidazolem.

Jeżeli duże dawki (2 g) sukralfatu są jednocześnie stosowane z ranitydyną, może to wpływać na obniżenie wchłaniania ranitydyny. Takiego wpływu nie obserwuje się, jeżeli sukralfat jest przyjmowany po 2 godzinnej przerwie.

Erlotynib i produkty lecznicze zmieniające pH

Jednoczesne podawanie ranitydyny w dawce 300 mg oraz erlotynibu zmniejsza ekspozycję na erlotynib [AUC] oraz maksymalne stężenie [C_{max}] o odpowiednio 33% i 54%. Jednakże, kiedy erlotynib podawano naprzemiennie z ranitydyną, tzn. na 2 godziny przed podaniem lub 10 godzin po podaniu ranitydyny stosowanej w dawce 150 mg 2 razy na dobę, ekspozycja na erlotynib [AUC] oraz stężenie maksymalne [C_{max}] zmniejszyły się odpowiednio tylko o 15% i 17%.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Lek może być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. W badaniach na zwierzętach (szczury, króliki), którym podawano dawki ranitydyny do 160 razy większe niż dawki zalecane u ludzi, nie wykazano niekorzystnego wpływu leku na rozrodczość i płód. Nie prowadzono odpowiednio kontrolowanych badań u ludzi.

Ciąża

Ranitydyna przenika przez łożysko. Podobnie jak inne leki, ranitydyna powinna być stosowana w czasie ciąży tylko wówczas, gdy lekarz uzna to za konieczne.

Laktacja

Lek przenika do mleka kobiecego i może hamować wydzielanie żołądkowe, hamować metabolizm leków i pobudzać ośrodkowy układ nerwowy u karmionego piersią noworodka. Nie zaleca się stosowania leku w okresie karmienia piersią, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek nie powoduje zwykle upośledzenia zdolności kierowania pojazdami mechanicznymi oraz wykonywania innych czynności wymagających wzmożonej uwagi. Pogorszenie sprawności

psychofizycznej może wystąpić, jeżeli pojawią się takie objawy niepożądane jak zawroty głowy, senność, stany splątania, niewyraźne widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania ranitydyny oceniano w trzech badaniach klinicznych obejmujących 1187 pacjentów, którym podawano ranitydynę w dawce 75 mg (maksymalnie cztery dawki na dobę przez 7 do 14 dni) i 1181 pacjentów, którym podawano placebo. Działania niepożądane obserwowano u 26% stosujących placebo i 25% w grupie pacjentów leczonych ranitydyną.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji dotyczącej częstości: 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 ($< 1/10\ 000$, włączając pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość działań niepożądanych została oszacowana na podstawie raportów spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: zmiany morfologii krwi (leukopenia, trombocytopenia). Zmiany te są zazwyczaj odwracalne; agranulocytoza lub pancytopenia, czasem z hipoplazją lub aplazją szpiku kostnego. Częstość nieznana: zwiększenie stężenia kreatyniny oraz przypadki granulocytopenii,

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, gorączka, niedociśnienie tętnicze, ból w klatce piersiowej)

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Częstość nieznana: duszność

Częstość nieznana: sporadycznie wysypki; Donoszono również o przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona.

Te działania niepożądane zgłaszano po pojedynczej dawce.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: odwracalne splątanie, depresja i omamy

Te działania niepożądane były zgłaszane głównie u pacjentów ciężko chorych, pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z nefropatią

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: bóle głowy (czasem ciężkie), zawroty głowy i przemijające mimowolne zaburzenia ruchowe

Częstość nieznana: zaburzenia smaku, stany splątania, niepokój ruchowy, omamy wzrokowe i słuchowe.

Działania niepożądane ze strony układu nerwowego są bardziej nasilone w trakcie stosowania dużych dawek leku, u osób powyżej 65 lat oraz u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i (lub) wątroby,

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: odwracalne niewyraźne widzenie

Występowały doniesienia o niewyraźnym widzeniu, co wskazuje na zmiany w akomodacji oka.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: tak jak w przypadku innych antagonistów receptora H₂, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: ostre zapalenie trzustki, biegunka

Niezbyt często: ból brzucha, zaparcia, nudności (te objawy ustępowały w trakcie leczenia),

Częstość nieznana: bóle w nadbrzuszu, wzdęcia lub odbijanie, pojedyncze przypadki przemijającej hipergastrynemii.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: przemijające i odwracalne zmiany aktywności enzymów wątrobowych w testach diagnostycznych

Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby (mięszu wątroby, dróg żółciowych lub mieszane) z żółtaczką lub bez, były one zazwyczaj odwracalne.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, łysienie

Częstość nieznana: świąd skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: objawy mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle stawów i mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (zwykle niewielkie, objawy te ustępowały w trakcie leczenia)

Bardzo rzadko: ostre śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: odwracalna impotencja, ginekomastia i mlekotok

Częstość nieznana: obniżenie libido u mężczyzn.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Częstość nieznana: zakażenia górnego odcinka układu oddechowego, katar, grypa i objawy grypopodobne.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ranitydyny zostało ocenione u dzieci w wieku od 0 do 16 lat z chorobą związaną z wydzielaniem kwasu żołądkowego. Ranitydyna była ogólnie dobrze tolerowana, a profil działań niepożądanych był podobny do tego u dorosłych. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego stosowania, w szczególności w zakresie wzrostu i rozwoju.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania są bardzo ograniczone. Dawki do 18 g na dobę powodowały nasilenie działań niepożądanych obserwowanych w trakcie stosowania leku w dawkach 150 do 300 mg/dobę (bradykardia, arytmia komorowa, senność, uczucie suchości w jamie ustnej, niedociśnienie).

Nie jest znane specyficzne antidotum oraz nie ma zaleceń co do swoistego sposobu postępowania. W przypadku przedawkowania preparatu należy obserwować stan kliniczny pacjenta i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe. W przypadku przedawkowania ranitydyny z innymi lekami należy zwrócić uwagę na metabolizm innych leków, ponieważ ranitydyna może wpływać na ich metabolizm. W razie konieczności lek można usunąć z osocza przez hemodializę. W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora H₂. Kod ATC: A02BA02.

Ranitydyna jest kompetycyjnym i odwracalnym antagonistą receptora histaminowego H₂. Hamuje podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu solnego. W wyniku konkurencyjnego i selektywnego blokowania wiązania histaminy z receptorem H₂ prowadzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego AMP, stymulatora działania H⁺, K⁺, ATPazy, odgrywającej zasadniczą rolę w wydzielaniu jonów wodorowych przez komórki okładzinowe żołądka. Ranitydyna w dawkach od 150 do 300 mg hamuje wydzielanie żołądkowe stymulowane przez histaminę, gastrynę, acetylocholinę, drażnienie nerwu błędnego, kofeinę i pokarm. W większym stopniu hamuje wydzielanie podstawowe i nocne, niż stymulowane pentagastryną i pokarmem.

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego obserwuje się także po podaniu ranitydyny w dawkach 25 mg, 75 mg i 125 mg, odpowiednio o 45%, 71% i 84% po 5 godzinach po podaniu leku. W badaniu obejmującym 15 mężczyzn, którym podawano ranitydynę w dawce 20 mg lub 80 mg, wydzielanie kwasu solnego w żołądku było obniżone odpowiednio o 58% i 93% w czasie 4 godzin po pierwszym posiłku (śniadanie) oraz o 31% i 43% po drugim posiłku.

Ranitydyna w dawce 75 mg wykazuje statystycznie i klinicznie istotnie większą niż placebo skuteczność w leczeniu objawowym zgagi i niestrawności, występujących bez choroby organicznej. W badaniu obejmującym 985 osób (491 w grupie leczonych ranitydyną 75 mg do 4 razy na dobę przez okres 2 tygodni i 494 w grupie stosujących placebo) ustąpienie objawów zgagi obserwowano u 57% pacjentów leczonych ranitydyną oraz u 42% otrzymujących placebo. U około 30% pacjentów leczonych ranitydyną i około 20% otrzymujących placebo ustąpienie objawów obserwowano w czasie 30 minut po przyjęciu leku.

Skuteczność ranitydyny w łagodzeniu objawów zgagi jest niezależna od płci i wieku pacjenta oraz pory dnia wystąpienia objawów zgagi. U pacjentów leczonych ranitydyną w dawce 75 mg do całkowitego ustąpienia objawów zgagi wystarczała niniejsza dawka leków zobojętniających sok żołądkowy niż u pacjentów otrzymujących placebo. Ustępowanie objawów zgagi obserwowane było wcześniej w grupie stosującej ranitydynę niż w grupie placebo.

Ranitydyna w dawce 75 mg stosowana 30-60 minut przed posiłkiem znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia zgagi w czasie do 4,5 godzin po posiłku (16% w grupie pacjentów leczonych ranitydyną i 5% w grupie otrzymujących placebo) lub co najmniej zmniejsza nasilenie objawów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lek wchłania się z przewodu pokarmowego. Biodostępność leku wynosi średnio 50% i zwiększa się

nieznacznie w niewydolności wątroby. Maksymalne stężenie leku w surowicy występuje po czasie $t_{\max} = 2,3 \pm 1,0$ h. Parametry farmakokinetyczne tabletek musujących odpowiadają parametrom tabletek powlekanych; jednak w pierwszej godzinie po podaniu roztworu obserwuje się znaczące zwiększenie wartości pH w żołądku, w porównaniu do tabletki powlekanej. Pokarm i leki zobojętniające sok żołądkowy nie wpływają znacząco na wchłanianie preparatu.

Dystrybucja

Ranitydyna wiąże się z białkami osocza w około 15%, przenika przez barierę krew/mózg, krew/łożysko i do mleka matki. Objętość dystrybucji V_d wynosi od 6 do 2,4 l/kg.

Metabolizm

Lek jest częściowo metabolizowany w wątrobie, w znacznym stopniu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Głównymi metabolitami w moczu są: N-tlenek (<4% przyjętej dawki), S-tlenek (1%) oraz demetyloranitydyna.

Eliminacja

Okres półtrwania $t_{1/2}$ leku w osoczu wynosi $2,5 \pm 1,78$ h. Klirens nerkowy wynosi 530 ml/min. Lek wydalany jest głównie z moczem; około 30% dawki jest wydalane z moczem w postaci nie zmienionej w czasie 24 godzin. Pozostała część dawki wydalana jest z kałem. Klirens osoczowy nie zmienia się w zależności od dawki i wynosi od 6,7 do 10 ml/min kg. U pacjentów z niewydolnością nerek obserwuje się wydłużenie okresu półtrwania (2-3-krotnie) oraz zmniejszenie klirensu osoczowego o 80%.

W niewydolności wątroby nie ma konieczności zmiany dawkowania leku; nie obserwuje się znaczących zmian całkowitego klirensu osoczowego, objętości dystrybucji oraz okresu półtrwania. U pacjentów powyżej 65. roku życia możliwe jest dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania; w tej grupie pacjentów należy rozważyć konieczność zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych odnośnie działania karcynogennego i mutagennego ranitydyny u ludzi. Długotrwałe stosowanie u zwierząt (myszy, szczury) dawek do 2 g/kg masy ciała nie powodowało kancerogennego działania ranitydyny. W standardowych testach bakteryjnych (*Salmonella*, *Escherichia coli*) maksymalne dawki ranitydyny, stosowane w tego typu oznaczeniach, nie powodowały działania mutagennego.

Podawanie szczurom i królikom dawek do 160 razy większych niż dawki zalecane u ludzi nie wykazało wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Magnezu stearynian
Otoczka:
Hypromelozą
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Makrogol 6000

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC lub w polipropylenowe pojemniki z polipropylenową zakrętką, w tekturowym pudełku.

10 szt. - 1 blister po 10 szt.

20 szt. - 2 blistry po 10 szt.

30 szt. – 3 blistry po 10 szt.

10 szt. - 1 pojemnik po 10 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1446

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu - 1993.02.04 (Certyfikat Rejestracyjny nr 3938)

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu – 2014.02.17

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO