

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CUPRENIL, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 250 mg penicylaminy (*Penicillaminum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 166,25 mg, lak azorubiny (E 122).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Fioletowo-różowe, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki powlekane o jednolitej powierzchni bez plam i uszkodzeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu.
- Choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe).
- Cystynuria.
- Zatrucie ołowiem.
- Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki uzależniona jest od wskazania do stosowania.

Produkt leczniczy należy stosować co najmniej 30 minut przed posiłkiem.

Dzieci i młodzież:

Ze względu na dostępność tabletki tylko w dawce 250 mg produkt nie jest odpowiedni do stosowania u młodszych dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Reumatoidalne zapalenie stawów, łącznie z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów

- Dorośli: 125 do 250 mg na dobę w pierwszym miesiącu stosowania produktu leczniczego. Następnie dawkę należy zwiększać co 4 do 12 tygodni o 125 do 250 mg, aż do uzyskania remisji choroby. Potem należy stosować minimalną skuteczną dawkę, która pozwala na zahamowanie objawów choroby. Należy odstawić produkt leczniczy, jeżeli nie osiągnie się skuteczności po 12 miesiącach stosowania preparatu. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 500 do 750 mg na dobę. Nie należy stosować dawki większej niż 1500 mg leku na dobę. Po uzyskaniu remisji choroby trwającej 6 miesięcy zaleca się stopniowe redukcje dawki leku o 125–250 mg co 12 tygodni.
- Pacjenci w podeszłym wieku: Nie należy stosować dawki początkowej większej niż 125 mg na dobę w pierwszym miesiącu stosowania preparatu. Następnie dawkę można zwiększać co 4 do 12 tygodni o 125 mg, aż do osiągnięcia remisji choroby. Nie należy stosować dawki większej niż 1000 mg produktu leczniczego na dobę.

- Dzieci: Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi od 15 do 20 mg/kg mc. na dobę. Dawka początkowa powinna być mniejsza (2,5 do 5,0 mg/kg mc. na dobę), można ją zwiększać stopniowo co 4 tygodnie przez okres 3 do 6 miesięcy.

Choroba Wilsona

- Dorośli: 1500 mg do 2000 mg na dobę w dawkach podzielonych. Po uzyskaniu remisji choroby dawka leku może być zmniejszona do dawki 750 mg lub dawki 1000 mg na dobę. U pacjentów z ujemnym bilansem miedzi należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną penicylaminy. Dawki 2000 mg na dobę nie należy stosować dłużej niż 1 rok.
- Pacjenci w podeszłym wieku: 20 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych. Należy tak dobrać dawkę, aby uzyskać remisję objawów choroby i utrzymać ujemny bilans miedzi.
- Dzieci: Zwykle 20 mg/kg mc. na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, podawane godzinę przed posiłkiem. Dla starszych dzieci (w wieku powyżej 12 lat) zwykle stosowana dawka wynosi od 0,75 g do 1 g na dobę.

Cystynuria

Najlepiej ustalić najmniejszą dawkę skuteczną po oznaczeniu ilościowym stężenia aminokwasów w moczu za pomocą chromatografii.

Rozpuszczanie kamieni cystynowych

- Dorośli: 1000 do 3000 mg na dobę w dawkach podzielonych. Należy utrzymywać stężenie cystyny w moczu mniejsze niż 200 mg/l.

Zapobieganie kamicy cystynowej

- Dorośli: 500 do 1000 mg na dobę do czasu osiągnięcia stężenia cystyny w moczu mniejszego niż 300 mg/l.
- Pacjenci w podeszłym wieku: stosować minimalną dawkę do osiągnięcia stężenia cystyny w moczu mniejszego niż 200 mg/l.

Dzieci: 20 do 30 mg/kg mc. na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, podawane godzinę przed posiłkiem dostosowane tak, aby uzyskać stężenie cystyny w moczu mniejsze niż 200 mg/l.

Uwaga

W czasie leczenia zaleca się picie dużej ilości płynów w ilości nie mniejszej niż 3 litry na dobę. Pacjent powinien pić 500 ml wody przed snem i następnie 500 ml w nocy, kiedy mocz jest bardziej skoncentrowany i bardziej kwaśny niż w ciągu dnia. Zazwyczaj im więcej pacjent wypija płynów, tym mniejsze jest jego zapotrzebowanie na penicylaminę.

Zaleca się również dietę ubogą w metioninę, aby produkcja cystyny była jak najmniejsza. Takiej diety nie zaleca się u dzieci w okresie wzrostu lub kobietom w okresie ciąży ze względu na małą zawartość białka.

Zatrucie ołowiem

- Dorośli: 1000 do 1500 mg na dobę w dawkach podzielonych do czasu osiągnięcia wydalania ołowiu w moczu w granicach 0,5 mg na dobę.
- Pacjenci w podeszłym wieku: 20 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych do czasu osiągnięcia wydalania ołowiu w moczu w granicach 0,5 mg na dobę.
- Dzieci: Produkt należy stosować tylko w przypadkach, gdy stężenie ołowiu we krwi jest mniejsze niż 45 µg/dL. Całkowita dawka powinna wynosić 15 do 20 mg/kg mc. na dobę w 2-3 dawkach podzielonych.

Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby

- Dorośli: Dawka początkowa wynosi 500 mg na dobę w dawkach podzielonych. Następnie dawkę można stopniowo zwiększać co 3 miesiące, aż do osiągnięcia dawki 1250 mg na dobę. W czasie stosowania produktu leczniczego nie należy podawać kortykosteroidów. Należy okresowo wykonywać próby czynnościowe wątroby w celu oceny wydolności wątroby.

- Dzieci: Bezpieczeństwo i skuteczność penicylaminy u dzieci poniżej 18 lat z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Toczeń rumieniowaty.
- Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła niedokrwistość aplastyczna lub agranulocytoza podczas stosowania penicylaminy.
- Ze względu na możliwość szkodliwego działania na nerki nie należy stosować penicylaminy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z jednoczesnymi zaburzeniami czynności nerek obecnie lub w przeszłości.
- Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentom z przewlekłym zatruciem ołowiem, u których stwierdzono badaniem RTG w przewodzie pokarmowym obecność substancji zawierających ołów. Podawanie leku można zacząć po usunięciu w/w substancji z przewodu pokarmowego. Z badań na zwierzętach wynika, że penicylamina może być nieskuteczna i niebezpieczna, jeśli ma miejsce nadmierne spożywanie ołowiu podczas jej podawania.
- Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentom stosującym preparaty złota, leki przeciwmalaryczne, cytostatyki, oksyfenylbutazon i fenylobutazon, ponieważ leki te podobnie jak penicylamina wywołują działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i nerek (patrz punkt „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U niektórych pacjentów stosujących penicylaminę obserwowano występowanie zaburzeń takich jak: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, trombocytopenia, zespół Goodpasture'a oraz miastenia rzekomoporażna.

Podczas stosowania leku należy co 2 tygodnie w okresie pierwszych 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego, a następnie co miesiąc, wykonywać: badanie ogólne moczu, morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczać liczbę płytek krwi.

Pacjenta należy poinformować o możliwości wystąpienia objawów granulocytopenii i (lub) trombocytopenii takich jak: gorączka, ból gardła, dreszcze, krwawe wybroczyny, krwawienia.

W przypadku wystąpienia w/w objawów należy powtórzyć badania podane wyżej.

W czasie terapii może wystąpić proteinuria i (lub) hematuria, co może być objawem ostrzegawczym rozpoczynającego się kłębuszkowego zapalenia nerek mogącego doprowadzić do zespołu nerczycowego. Należy obserwować takich pacjentów. U niektórych pacjentów objawy proteinurii mogą się wycofać w czasie stosowania leku, natomiast u innych pacjentów leczenie penicylamina należy przerwać. Kiedy u pacjenta wystąpi proteinuria i hematuria lekarz musi się upewnić czy objawy uszkodzenia kłębuszków są związane z leczeniem.

U pacjentów z chorobą Wilsona lub cystynurią leczonych penicylamina, u których wystąpiły zmiany w moczu należy ocenić ryzyko dalszego stosowania leku w stosunku do korzyści terapeutycznych.

Podczas stosowania penicylaminy u pacjentów z cystynurią zaleca się wykonywać raz do roku badanie RTG układu moczowego w celu jak najszybszego wykrycia kamieni nerkowych. Kamienie cystynowe tworzą się bardzo szybko, czasami w ciągu 6 miesięcy.

Mimo nielicznych danych dotyczących występowania wewnątrzwątrobowej cholestazy i toksycznego zapalenia wątroby, zaleca się co 6 miesięcy w czasie stosowania preparatu wykonywać kontrole prób czynnościowych wątroby.

Pomimo, że ostre zapalenie oskrzeli występuje rzadko, należy ostrzec pacjentów, aby natychmiast powiadomili lekarza o wystąpieniu takich objawów jak: duszność powysiłkowa, niewyjaśniony kaszel, świszczący oddech. Należy rozważyć wykonanie badań czynnościowych płuc.

Opisywano przypadki zespołu miastenicznego czasami prowadzącego do rozwoju miastenii. Opadanie

powiek, podwójne widzenie z osłabieniem mięśni gałek ocznych są często wczesnymi objawami miastonii. W większości przypadków objawy miastonii ustępują po odstawieniu penicylaminy.

W przypadku wystąpienia pęcherzycy należy natychmiast przerwać leczenie penicylamina. Pęcherzycę leczy się dużymi dawkami kortykosteroidów podawanymi pojedynczo lub w niektórych przypadkach jednocześnie z lekiem immunosupresyjnym. Zwykle leczenie trwa kilka tygodni albo miesięcy, w niektórych przypadkach leczenie należy kontynuować dłużej niż rok.

Pacjenci, którzy przerwali terapię złotem ze względu na wystąpienie poważnych działań niepożądanych mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia penicylamina.

Jeżeli przerwano terapię z jakiegokolwiek powodu, ponowne leczenie należy rozpocząć od małych dawek, stopniowo je zwiększając aż do osiągnięcia skutecznej dawki terapeutycznej.

Środki ostrożności

Zwykle w drugim lub trzecim tygodniu od rozpoczęcia leczenia u niektórych pacjentów może wystąpić gorączka, jako odpowiedź na stosowanie penicylaminy. Gorączce często może towarzyszyć wysypka. Reakcja alergiczna typu wczesnego w postaci wysypki zwykle zanika w ciągu paru dni od odstawienia leku i rzadko występuje po ponownym rozpoczęciu podawania małych dawek leku. W przypadku wystąpienia świądu i wysypki można podać leki przeciwhistaminowe.

Znacznie rzadziej, zwykle po 6 miesiącach albo i później, obserwuje się tzw. reakcję alergiczną typu późnego w postaci wysypki, co powoduje konieczność odstawienia leku.

Wystąpienie wysypki polekowej z gorączką, bólami stawów, powiększeniem węzłów chłonnych i innymi objawami alergicznymi zwykle powoduje konieczność odstawienia leku.

Pacjenci z nadwrażliwością na penicylinę mogą być uczuleni na penicylamina (nadwrażliwość krzyżowa). Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych spowodowanych zanieczyszczeniem penicylaminy śladowymi ilościami penicyliny w czasie produkcji zostało wyeliminowane, ponieważ penicylamina obecnie jest wytwarzana syntetycznie, a nie drogą degradacji penicyliny.

Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, ze względu na wpływ penicylaminy na kolagen i elastynę należy zmniejszyć dawkę dobową leku do 250 mg. Leczenie większą dawką można wznowić dopiero po całkowitym zagojeniu się ran pooperacyjnych.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy. Ze względu na obecność laku azorubiny (E122) produkt leczniczy Cuprenil, może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Cuprenil zwiększa zapotrzebowanie na witaminę B₆.

Produkt leczniczy tworzy związki kompleksowe z metalami ciężkimi, dlatego w przypadku stosowania preparatów żelaza należy zachować dwugodzinną przerwę pomiędzy przyjmowaniem tych preparatów a penicylamina.

Produktu leczniczego nie należy stosować jednocześnie z preparatami hamującymi czynność szpiku kostnego takimi jak preparaty złota, leki przeciwmalaryczne, cytostatyki, oksyfenylobutazon czy fenylobutazon (patrz punkt „Przeciwwskazania”).

Penicylamina jest antagonistą pirydoksyny, a także zwiększa wydalanie pirydoksyny w moczu, co może przyczynić się do powstania niedokrwiistości czy obwodowego zapalenia nerwów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania penicylaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że po podaniu szczerom dawek sześciokrotnie większych od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi penicylamina powoduje u płodu wady wrodzone w układzie kostnym i rozszczep podniebienia.

Stosowanie produktu leczniczego u kobiet w ciąży w zależności od wskazań:

- Choroba Wilsona: chociaż zaburzenia rozwojowe nie były obserwowane u noworodków urodzonych przez kobiety, które w czasie ciąży były leczone penicylamina, zaleca się zmniejszenie dawek dobowych do 1 g. Jeżeli planowane jest wykonanie cesarskiego cięcia zaleca się zmniejszenie dawki dobowej do 250 mg w czasie ostatnich 6 tygodni ciąży oraz do czasu zagojenia się ran pooperacyjnych.
- Reumatoidalne zapalenie stawów: nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ponieważ są doniesienia o występowaniu wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety leczone penicylamina z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów w czasie ciąży.
- Cystynuria: nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży chorych na cystynurię.

Karmienie piersią:

Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka karmiących matek, dlatego nie zaleca się podawania penicylaminy kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy jest uważany za bezpieczny i nie powoduje upośledzenia sprawności psychofizycznej do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano, począwszy od najczęściej występujących, według następującej konwencji:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: przewlekłe zapalenie oskrzeli.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: trombocytopenia, powiększenie węzłów chłonnych.

Niezbyt często: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia oka

Rzadko: zapalenie nerwu wzrokowego.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szumy uszne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: przewlekłe zapalenie oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zapalenie jamy ustnej.

Rzadko: zapalenie trzustki, nawrót choroby wrzodowej żołądka.

Zaburzenie wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: żółtaczka cholestatyczna.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pokrzywka, rumień, świąd.

Rzadko: złuszczone zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Lyella), pęcherzyca.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów.

Rzadko: miastenia rzekomoporaźna, zespół toczniopodobny.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: uszkodzenie kłębuszków nerkowych, infekcja dróg moczowych.

Rzadko: zespół Goodpasture'a.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka.

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 Departamentu 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie zanotowano przypadku ostrego zatrucia penicylamina.

Jakkolwiek w dawkach terapeutycznych penicylamina może powodować różnorodne działania niepożądane.

Objawy

Penicylamina może powodować ostre reakcje nadwrażliwości szczególnie na początku leczenia. Może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa z penicylina.

Postępowanie

Leczenie jest objawowe.

- Reakcje alergiczne: przerwać stosowanie penicylaminy i podać kortykosteroidy, następnie należy rozpocząć podawanie penicylaminy zaczynając od najmniejszych dawek leku stopniowo dochodząc do skutecznej dawki terapeutycznej.
- Niedobór żelaza i witaminy B₆: uzupełnić niedobory żelaza i witaminy B₆.
- Zaburzenia smaku: 5 do 10 mg miedzi na dobę w postaci 5–10 kropli 4% roztworu CuSO₄·5H₂O w soku owocowym w dwóch dawkach podzielonych.

Nie należy podawać miedzi pacjentom z chorobą Wilsona.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Swoiste leki przeciwreumatyczne.

Kod ATC: M01C C01

Cuprenil jest lekiem o silnym działaniu kompleksującym metale. Działanie leku polega na wiązaniu metali, głównie miedzi, rtęci, ołowiu, żelaza i innych oraz tworzeniu stabilnych, rozpuszczalnych kompleksów wydalanych przez nerki w moczu. Mechanizm działania penicylaminy w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie jest znany. Penicylamina zmniejsza stężenie czynnika reumatoidalnego (IgM) i kompleksów immunoglobulin w surowicy i w płynie stawowym z nieznacznym zmniejszeniem całkowitego stężenia immunoglobulin w surowicy. *In vitro* penicylamina hamuje aktywność limfocytów T bez wpływu na aktywność limfocytów B. Jest lekiem z wyboru w chorobie Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe) Przyczyną choroby jest nieprawidłowy metabolizm miedzi w organizmie, co prowadzi do gromadzenia się miedzi w różnych narządach: mózgu, nerkach, wątrobie, gałce ocznej. Działanie leku polega na zmniejszaniu wchłaniania miedzi z pożywienia oraz usuwaniu jej z tkanek. Poza tym lek jest skuteczny w ciężkiej postaci ołowicy, a także w zatruciach innymi metalami ciężkimi: żelazem, rtęcią, miedzią.

Penicylamina ma działanie przeciwurolityczne. U pacjentów z cystynurią penicylamina tworzy kompleksy z cystyną dając dwusiarczek penicylamino-cysteinowy, który jest lepiej rozpuszczalny niż cystyna i z łatwością wydalany przez nerki. W wyniku tego stężenie cystyny w moczu jest znacznie zmniejszone, co ma duże znaczenie w profilaktyce kamieni cystynowych. Podczas prawidłowego leczenia kamienie cystynowe ulegają stopniowemu rozpuszczaniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Penicylamina tworzy z jonami metali ciężkich chelaty – trwałe związki kompleksowe rozpuszczalne w wodzie i wydalane w moczu. Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając po 2 godzinach maksymalne stężenie we krwi. Produkt leczniczy Cuprenil wykazuje dwufazowy metabolizm: okres półtrwania I fazy wynosi 1 godzinę natomiast II fazy 5 godzin. Lek przenika prawie do wszystkich tkanek. Około 80% produktu leczniczego jest wydalane z kałem i w moczu w ciągu 48 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność penicylaminy po podaniu doustnym jest bardzo mała.

LD₅₀ wynosi u myszy 5000 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana

Laktoza jednowodna

Powidon

Talk

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza

Makrogol 4000

Tytanu dwutlenek (E 171)
Lak azorubiny (E 122)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak informacji na temat niezgodności fizycznych i chemicznych danego leku z innymi lekami, z którymi mógłby być mieszany i równocześnie stosowany.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.
2 blistry po 15 sztuk (30 tabletek)

Butelka z HDPE z membraną aluminiową zamykana zakrętką z PP.
100 tabletek w butelce.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

942
R/1262

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

04.03.1977 r.; 29.04.1991 r.; 04.05.1999 r.; 29.07.2004 r.; 15.06.2005 r.; 12.09.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.04.2022 r.