

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimotop S, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera 30 mg nimodypiny (*Nimodipinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna kontynuacja profilaktyki i leczenia niedokrwiennych ubytków neurologicznych spowodowanych skurczem naczyń krwionośnych mózgu po krwotoku podpajęczynówkowym w następstwie pęknięcia tętniaka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się następujące dawkowanie:

Zwykle najpierw podaje się nimodypinę dożylnie przez 5 - 14 dni, a następnie doustnie w dawce 360 mg na dobę, czyli 6 razy po 2 tabletki (6 razy 60 mg nimodypiny).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, szczególnie marskość wątroby, może spowodować zwiększenie biodostępności nimodypiny, w wyniku zmniejszenia efektu pierwszego przejścia i osłabienia klirensu metabolicznego. Działania terapeutyczne oraz niepożądane, np. obniżenie ciśnienia tętniczego, mogą być znacznie nasilone. W takich przypadkach należy, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego, zmniejszyć dawkę produktu lub, jeżeli jest to konieczne, rozważyć jego odstawienie.

W przypadku jednoczesnego podania z inhibitorami lub aktywatorami CYP 3A4 może być konieczne dostosowanie dawkowania (patrz pkt. 4.5).

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu, należy jednak unikać soku grejpfrutowego. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków. Pomiedzy kolejnymi dawkami należy zachować, co najmniej, 4 godziny przerwy.

Czas trwania leczenia

W profilaktyce:

Po zakończeniu leczenia dożylnego zalecana jest kontynuacja terapii nimodypiną przez 7 dni w dawce 6 razy 60 mg nimodypiny na dobę co 4 godziny.

W leczeniu:

Po zakończeniu leczenia dożylnego 6 razy 60 mg na dobę co 4 godziny przez 7 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nimodypiny u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie nimodypiny podawanej doustnie oraz leków przeciwpadaczkowych: fenobarbitalu, fenytoiny lub karbamazepiny jest przeciwwskazane, ponieważ skuteczność nimodypiny może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5).
- Stosowanie nimodypiny w skojarzeniu z ryfampicyną jest przeciwwskazane, ponieważ skuteczność nimodypiny może być znacznie zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mimo że nie wykazano zależności pomiędzy leczeniem produktem Nimotop S a zwiększeniem ciśnienia śródczaszkowego, zaleca się monitorowanie stanu pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym lub ze zwiększoną zawartością wody w tkance mózgowej (uogólniony obrzęk mózgu).

Należy także zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów ze znacznie obniżonym ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 100 mm Hg).

U pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub którzy przebyli ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 4 tygodni, należy rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka (np. zmniejszony przepływ wieńcowy lub niedokrwienie mięśnia sercowego) do korzyści (np. poprawa perfuzji mózgowej) związanych ze stosowaniem produktu.

Nimodypina jest metabolizowana przez izoenzymy 3A4 cytochromu P450, dlatego wszystkie leki, które zwiększają bądź zmniejszają aktywność tego układu enzymów mogą modyfikować efekt pierwszego przejścia lub klirens nimodypiny (patrz pkt. 4.5).

Leki, o których wiadomo, iż hamują układ 3A4 cytochromu P450, a co za tym idzie mogą zwiększać stężenie nimodypiny w surowicy, to m.in.:

- antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna),
- inhibitory proteazy wirusa HIV (np. rytonawir),
- przeciwgrzybicze azole (np. ketokonazol),
- leki przeciwdepresyjne: nefazodon i fluoksetyna,
- chinuprystyna/dalfoprystyna,
- cymetydyna,
- kwas walproinowy.

Po jednoczesnym podaniu powyższych leków oraz nimodypiny należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz, jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę nimodypiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na działanie nimodypiny

Nimodypina jest metabolizowana przez izoenzymy 3A4 cytochromu P450, których największe stężenie występuje w wątrobie i błonie śluzowej jelita. Dlatego wszystkie leki, które zwiększają bądź zmniejszają aktywność tego układu enzymów mogą modyfikować efekt pierwszego przejścia lub klirens nimodypiny.

Należy wziąć pod uwagę zakres oraz czas trwania interakcji, jeśli nimodypina jest podawana z następującymi lekami:

Ryfampicyna

Na podstawie doświadczeń z innym antagonistą wapnia należy przypuszczać, że ryfampicyna nasila metabolizm nimodypiny w wyniku indukcji enzymatycznej. Jednoczesne podanie ryfampicyny może znacznie zmniejszać skuteczność nimodypiny, dlatego jednoczesne stosowanie obu substancji jest przeciwwskazane.

Leki przeciwpadaczkowe indukujące układ 3A4 cytochromu P450, takie jak fenobarbital, fenytoina lub karbamazepina

Wcześniejsze długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych: fenobarbitalu, fenytoiny lub karbamazepiny znacząco zmniejsza biodostępność nimodypiny podawanej doustnie. Dlatego jednoczesne stosowanie doustne nimodypiny oraz wyżej wymienionych leków przeciwpadaczkowych jest przeciwwskazane.

Po jednoczesnym zastosowaniu nimodypiny i poniższych inhibitorów układu 3A4 cytochromu P450 należy kontrolować ciśnienie tętnicze oraz rozważyć dostosowanie dawki nimodypiny, jeśli konieczne.

Antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)

Nie przeprowadzono badań interakcji nimodypiny i antybiotyków makrolidowych, jednak wybrane substancje z tej grupy zmniejszają aktywność enzymów 3A4 cytochromu P450 i nie można wykluczyć ich interakcji z nimodypiną. Dlatego nie należy stosować nimodypiny jednocześnie z antybiotykami makrolidowym.

Azytromycyna, jakkolwiek należąca do makrolidów, nie hamuje aktywności izoenzymu CYP3A4.

Inhibitory proteazy wirusa HIV (np. rytonawir)

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnymi interakcjami między nimodypiną a inhibitorami proteazy wirusa HIV. Dla leków z tej grupy wykazano potencjalny hamujący wpływ na enzym 3A4 cytochromu P450. Nie można wykluczyć możliwości istotnego klinicznie zwiększenia stężenia nimodypiny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów proteazy wirusa HIV.

Przeciwgrzybicze azole (np. ketokonazol)

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnymi interakcjami między nimodypiną a ketokonazolem. Zaobserwowano szereg interakcji między dihydropirydynowymi antagonistami wapnia a przeciwgrzybiczymi azolami, które hamują enzym 3A4 cytochromu P450. Nie można wykluczyć, że z powodu mniej nasilonego efektu pierwszego przejścia znacząco zwiększy się ogólna biodostępność nimodypiny w przypadku jednoczesnego stosowania przeciwgrzybiczych azoli.

Nefazodon

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnymi interakcjami między nimodypiną a nefazodonem. Jak donoszono, nefazodon może wykazywać potencjalnie hamujący wpływ na enzym 3A4 cytochromu P450. Nie można wykluczyć możliwości zwiększenia stężenia nimodypiny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania nefazodonu.

Fluoksetyna

Jednoczesne podanie nimodypiny i fluoksetyny (leku przeciwdepresyjnego) w stanie stacjonarnym prowadziło do zwiększenia stężenia nimodypiny w surowicy o 50%. Narażenie na fluoksetynę ulegało znaczącemu zmniejszeniu, podczas gdy narażenie na jej czynny metabolit – norfluoksetynę, nie ulegało zmianie.

Chinuprystyna/dalfoprystyna

Na podstawie doświadczeń z innym antagonistą wapnia (nifedypiną) należy przypuszczać, że jednoczesne podanie chinuprystyny/dalfoprystyny może prowadzić do zwiększenia stężenia nimodypiny w osoczu krwi.

Cymetydyna

Jednoczesne podanie cymetydyny (antagonisty receptora H₂) może prowadzić do zwiększenia stężenia nimodypiny w osoczu krwi.

Kwas walproinowy

Jednoczesne podanie kwasu walproinowego (leku przeciwdrgawkowego) może prowadzić do zwiększenia stężenia nimodypiny w osoczu krwi.

Inne:

Nortryptylina

Jednoczesne podanie nimodypiny i nortryptyliny w stanie stacjonarnym prowadziło do niewielkiego zmniejszenia narażenia na nimodypinę i nie zmieniało stężenia nortryptyliny w surowicy.

Wpływ nimodypiny na inne produkty lecznicze

Leki obniżające ciśnienie tętnicze

Jednoczesne podanie nimodypiny może nasilać hipotensyjne działanie leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak: leki moczopędne, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptorów A1, inni antagoniści wapnia, środki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, inhibitory enzymu fosfodiesterazy 5 (PDE5), alfa-metylodopa. Jeśli konieczne jest zastosowanie nimodypiny w skojarzeniu z wymienionymi lekami należy systematycznie kontrolować stan pacjenta.

Zydowudyna

Badania przeprowadzone na małpach, którym podawano jednocześnie zydowudynę dożylnie i nimodypinę w postaci wlewu skutkowało znaczącym zwiększeniem pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) dla zydowudyny, podczas gdy wyraźnie zmniejszyła się objętość dystrybucji i klirens.

Interakcje z pokarmami

Sok grejpfrutowy hamuje enzym 3A4 cytochromu P450. Podanie dihydropirydynowych antagonistów wapnia z sokiem grejpfrutowym prowadzi do zwiększenia stężenia nimodypiny w surowicy oraz wydłużenia jej działania w związku z zmniejszeniem metabolizmu efektu pierwszego przejścia lub zmniejszeniem klirensu. W konsekwencji działanie przeciwnadciśnieniowe może ulec nasileniu. Efekt ten może się utrzymać, co najmniej 4 dni po spożyciu soku grejpfrutowego, dlatego też należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego w trakcie terapii nimodypiną (patrz pkt. 4.2).

Nie zaobserwowano interakcji nimodypiny z jednocześnie podawanym: haloperydołem, diazepamem, digoksyną, glibenklamidem, indometacyną, ranitydyną, warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. W razie konieczności podania nimodypiny kobiecie w ciąży, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając stan kliniczny pacjentki.

Laktacja:

Wykazano, że nimodypina i jej metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących w stężeniu odpowiadającym stężeniu w surowicy matki. Zaleca się zaprzestania karmienia piersią w trakcie terapii nimodypiną.

Płodność:

W pojedynczych przypadkach zapłodnień *in vitro* zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników pod wpływem antagonistów wapnia, które mogą skutkować zaburzeniami nasienia. Znaczenie tego odkrycia dla krótkotrwałego leczenia nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nimodypina może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn z powodu możliwości wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Związane z lekiem działania niepożądane, opisywane w badaniach klinicznych z zastosowaniem nimodypiny we wskazaniu „krwotok podpajęczynówkowy w następstwie tętniaka”, podzielone wg kategorii CIOMS III co do częstości zestawiono w poniższej tabeli (kontrolowane badania z placebo: nimodypina N=703; placebo N=692; niekontrolowane badania: nimodypina N=2496, stan na 31.08.2005). W zakresie każdej częstości, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstości zdefiniowano w następujący sposób:

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 ($< 1/10000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Układ/narząd wg MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
		małopłytkowość			
Zaburzenia układu immunologicznego					
		reakcje alergiczne, wysypka			
Zaburzenia układu nerwowego					
		ból głowy			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
					niedotlenienie
Zaburzenia serca					
		tachykardia	bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe					
		niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych			
Zaburzenia żołądka i jelit					
		nudności	niedrożność jelit		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
			przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		

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, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawami zatrucia występującego w wyniku ostrego przedawkowania, są: znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego, tachykardia lub bradykardia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nudności.

Leczenie

W przypadku ostrego przedawkowania należy natychmiast odstawić Nimotop S. Należy wdrożyć leczenie objawowe oraz rozważyć płukanie żołądka z i podanie węgla aktywowanego. Jeśli doszło do znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, można podać dożylnie dopaminę lub noradrenalinę. Ponieważ brak specyficznego antidotum, należy wdrożyć leczenie objawowe w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, zależnie od ich nasilenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym; pochodne dihydropirydyny; Kod ATC: C08CA06

Nimodypina jest pochodną 1,4-dihydropirydyny, należącą do grupy antagonistów wapnia. Proces skurczu komórek mięśni gładkich zależy od jonów wapnia, które napływają do tych komórek w czasie depolaryzacji, w postaci wolnego prądu przezbłonowego. Nimodypina hamuje napływ jonów wapnia do tych komórek i w ten sposób hamuje skurcz mięśni gładkich ścian naczyniowych. W doświadczeniach na zwierzętach nimodypina wykazywała silniejsze działanie na tętnice mózgowe niż na inne naczynia tętnicze. Prawdopodobnie ze względu na wysoce lipofilne właściwości przechodzi przez barierę krew-mózg. U pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym leczonych nimodypiną w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzano stężenia na poziomie 12,5 ng/ml.

Nimodypina wykazuje szczególne działanie zapobiegające zwężeniu naczyń mózgowych oraz niedokrwieniu tkanki mózgowej. Może też zapobiegać lub eliminować efekt zwężenia naczyń wywołowany *in vitro* przez różne substancje wykazujące takie działanie (np. serotonina, prostaglandyny i histamina) a także przez krew i produkty jej rozpadu. Nimodypina ma także właściwości neurofarmakologiczne i psychofarmakologiczne.

Badania przeprowadzone z udziałem pacjentów z ostrymi zaburzeniami przepływu mózgowego krwi wykazały, że nimodypina rozszerza naczynia mózgowe i poprawia przepływ krwi. Wzrost przepływu jest większy w uszkodzonych i niedostatecznie ukrwionych obszarach mózgu, w porównaniu z obszarami niezmiennymi chorobowo. Niedokrwienne ubytki neurologiczne u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym oraz śmiertelność są wyraźnie mniejsze po zastosowaniu nimodypiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Substancja czynna, nimodypina, podana doustnie, praktycznie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Niezmieniona substancja czynna oraz jej wczesne metabolity wykrywane są w osoczu krwi już po 10-15 minutach od przyjęcia tabletki. Maksymalne stężenie w surowicy (C_{\max}) po wielokrotnym doustnym podaniu dawek podzielonych (3 x 30 mg/dobę) wynosi 7,3-43,2 ng/ml u osób starszych i jest osiągnięte po 0,6-1,6 godziny (t_{\max}). Podanie pojedynczej dawki 30 mg i 60 mg osobom młodym daje średnie stężenie w osoczu odpowiednio 16 ± 8 ng/ml i 31 ± 12 ng/ml. C_{\max} oraz AUC wzrastają proporcjonalnie do dawki, aż do najwyższych badanych dawek (90 mg).

Wiązanie z białkami oraz dystrybucja

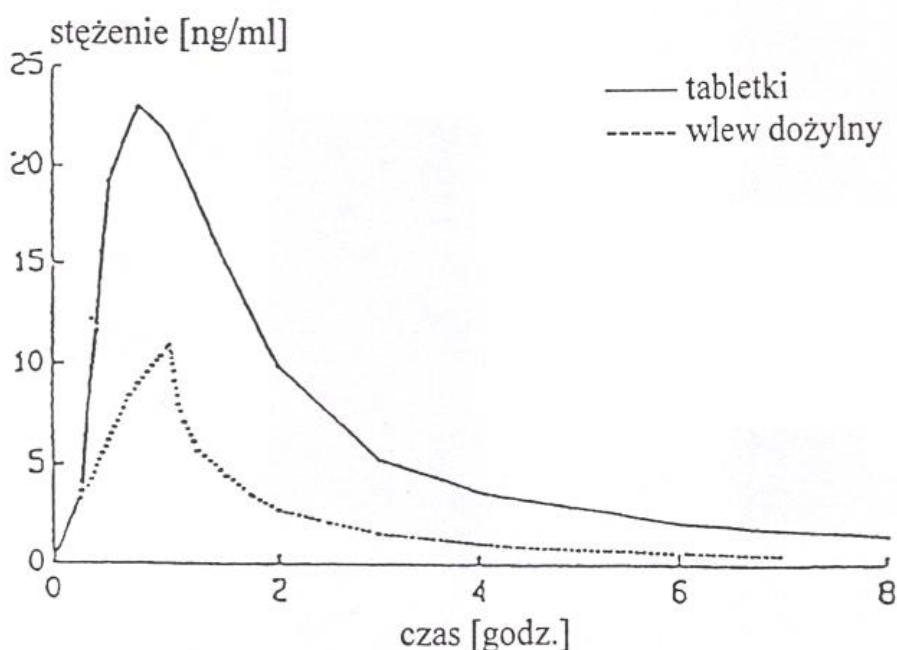
Nimodypina wiąże się z białkami osocza w 97-99 %. W doświadczeniach na zwierzętach nimodypina znakowana radioaktywnym węglem ^{14}C przenikała przez barierę łożyskową. Uważa się, że analogiczne zjawisko może występować u ludzi, choć brak jest na to dowodów empirycznych. Wykazano, że nimodypina i (lub) jej metabolity występowały w mleku szczurów w stężeniach znacznie większych niż w osoczu karmiącej samicy. Stężenia leku oznaczone w mleku kobiecym były podobne do odpowiednich stężeń w osoczu matki.

Po doustnym i dożylnym podaniu nimodypina występuje w płynie mózgowo - rdzeniowym w stężeniu około 0,5% stężenia stwierdzonego w osoczu. Odpowiada to w przybliżeniu stężeniu wolnej substancji w osoczu.

Metabolizm, eliminacja i wydalanie

Nimodypina jest metabolizowana przez enzym 3A4 cytochromu P450 do metabolitów, powstałych w wyniku dehydrogenacji pierścienia dihydropirydyny oraz oksydacyjnej O-demetylacji. Oksydacyjne rozszczepienie wiązania estrowego, hydroksylacja grup metylowych w pozycjach 2- i 6- oraz sprzężanie z kwasem glukuronowym są kolejnymi ważnymi etapami metabolizmu nimodypiny. Trzy pierwotne metabolity pojawiające się w osoczu krwi, nie wykazują żadnej aktywności lub mają aktywność nieistotną w sensie terapeutycznym.

Wpływ na enzymy wątrobowe - ich indukcja lub inhibicja - nie są znane. Z organizmu człowieka metabolity nimodypiny wydalają się w 50% przez nerki w moczu oraz w 30% z żółcią. Kinetyka eliminacji ma charakter liniowy. Okres półtrwania nimodypiny wynosi 1,1-1,7 godz. Końcowy okres półtrwania wynosi 5-10 godz. i nie ma znaczenia dla zalecanych przerw w podawaniu kolejnych dawek.



Krzywe średniego stężenia nimodypiny w osoczu po podaniu dawki 30 mg w postaci tabletki, a następnie wlewu dożylnego w dawce 0,015 mg/kg mc. przez godzinę (n=24 ochotników).

Biodostępność

Ze względu na znaczny efekt pierwszego przejścia (85-95 %) całkowita biodostępność nimodypiny wynosi 5-15 %.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie standardowych badań toksyczności, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozmnażanie po podaniu jednorazowym i wielokrotnym nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. U ciężarnych samic szczurów dawki 30 mg/kg m.c./dobę hamowały rozwój zarodka oraz skutkowały zmniejszeniem masy ciała zarodka. Dawka 100 mg/kg m.c./dobę stanowiła dawkę śmiertelną dla zarodka. Nie zaobserwowano efektu teratogennego nimodypiny. U królików nie zaobserwowano efektu embriotoksycznego ani teratogennego w dawkach do 10 mg/kg m.c./dobę. W jednym przypadku badania noworodków szczura wykazały śmiertelność i opóźnienie rozwoju fizycznego zaobserwowano po podawaniu dawek 10 mg/kg mc./dobę i większych. Kolejne badania nie potwierdziły tych wyników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon

Skład otoczki:

Hypromeloza 15 cP
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Dla opakowań blister z folii PP/Al w tekturowym pudełku: 5 lat.
Dla opakowań blister z folii PA/Al/PVC/PVDC w tekturowym pudełku: 4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PP/Al w tekturowym pudełku
Blister z folii PA/Al/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
20 tabletek powlekanych (2 blistry po 10 szt.)
50 tabletek powlekanych (5 blistrów po 10 szt.)
100 tabletek powlekanych (10 blistrów po 10 szt.)

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2554

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.08.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.07.2009 r.

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

27.09.2024