

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPAMIDE, 300 mg, tabletki powlekane dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana dojelitowa zawiera 300 mg walpromidu (*Valpromidum*).

Wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane dojelitowe

Okrągłe, żółte, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Dorośli:

Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walpromidem można rozważać u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walpromidem ostrej fazy manii.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Dorośli:

Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący.

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. Ponadto w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walpromidu /kg masy ciała. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najniższego stężenia terapeutycznego zapewniającego pożądany efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walpromidu. Pacjenci otrzymujący dawki dobowe przekraczające 45 mg/kg masy ciała powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. Kontynuacja leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej powinna być dostosowywana indywidualnie tak, aby pacjent przyjmował najniższą skuteczną dawkę.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność Depamide w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie zostały ustalone u pacjentów poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby patrz punkt 4.3. i punkt 4.4.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walpromid, jego metabolity lub którykolwiek ze składników produktu.
- Ostre zapalenie wątroby.

- Przewlekłe zapalenie wątroby.
- Ciężkie zapalenie wątroby, zwłaszcza polekowe, przebyte przez pacjenta lub stwierdzone w wywiadzie rodzinnym.
- Porfiria wątrobową.
- Jednoczesne stosowanie z meflochiną.

Zwykle nie zaleca się jednoczesnego stosowania walpromidu z lamotryginą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja leku może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku i z ciężkimi chorobami organicznymi. Pacjentów tych należy dokładnie monitorować, szczególnie w przypadku podawania dużej dawki walpromidu lub jednoczesnego stosowania walpromidu w dużej dawce i innych leków psychotropowych lub przeciwpadaczkowych.

Walpromid nasila działanie alkoholu. Nie należy spożywać alkoholu podczas stosowania leku.

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia należy wykonywać testy czynności wątroby (patrz punkt 4.3 oraz 4.8). W przypadku stwierdzenia nieprawidłowego czasu protrombinowego, znacznego zmniejszenia stężenia fibrynogenu, czynników krzepnięcia lub zwiększenia stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia, lek należy odstawić.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Depamide, również przed zabiegiem operacyjnym i w przypadku krwaków lub samoistnych krwawień (patrz: punkt 4.8) zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych (całkowita liczba krwinek i płytek krwi, czas krwawienia i ocena testów krzepnięcia).

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek może dojść do zwiększenia stężenia kwasu walproinowego w surowicy (jednego z głównych metabolitów walpromidu) i do konieczności zmniejszenia dawki leku.

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano zapalenie trzustki, kończące się niekiedy zgonem. Jeśli wystąpią ostre bóle brzucha lub inne objawy z przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, wymioty i /lub brak apetytu, należy rozważyć możliwość wystąpienia zapalenia trzustki. W razie zwiększenia się aktywności enzymów trzustkowych, leczenie walpromidem należy odstawić i rozpocząć odpowiednie postępowanie.

Walpromidu nie zaleca się pacjentom z niedoborem enzymów cyklu przemian mocznika. Opisywano u tych pacjentów rzadkie przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienie śpiączki.

Walpromid w bardzo rzadkich przypadkach może powodować ujawnienie się chorób immunologicznych, dlatego u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do potencjalnego ryzyka jego szkodliwego działania.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o ryzyku zwiększenia masy ciała i przedsięwziąć odpowiednie środki w celu jego minimalizowania (patrz punkt 4.8).

Walproinian nie powinien być stosowany u kobiet z padaczką planujących ciążę, poza przypadkami w których inne leczenie jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane. Należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka przed pierwszym przepisaniem leku lub kiedy kobieta leczona walpromidem planuje ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i

zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania walpromidu. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania walproinianu i karbapenemów.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie walpromidu i leków psychotropowych, neuroleptycznych lub przeciwdepresyjnych wzmacnia ich działanie, co może prowadzić do występowania działań niepożądanych (zwłaszcza zaburzeń świadomości), gdy nie zmniejszono odpowiednio dawkowania obu leków.

Skojarzenia leków przeciwwskazane:

Meflochina:

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie walpromidu i meflochiny u pacjentów z padaczką ze względu na ryzyko napadów padaczkowych (na skutek przyspieszenia metabolizmu kwasu walproinowego); meflochina może również obniżać próg drgawkowy.

Lamotrygina:

Zwiększone ryzyko ciężkich reakcji skórnych (zespół Lyella).

Walproinian zmniejsza metabolizm lamotryginy i wydłuża jej okres półtrwania niemal dwukrotnie. To działanie walproinianu sodu prowadzi do zwiększenia toksyczności lamotryginy. W związku z tym istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki. Podczas jednoczesnego stosowania lamotryginy i kwasu walproinowego zaleca się obserwację kliniczną pacjenta oraz dostosowanie dawki leków (zmniejszenie dawki lamotryginy).

Skojarzenia leków niewskazane:

Karbamazepina

Zwiększenie stężenia czynnego metabolitu karbamazepiny we krwi z objawami przedawkowania na skutek zwolnienia jej metabolizmu w wątrobie.

Konieczne jest kliniczne monitorowanie pacjenta, oznaczanie ilości leków w surowicy i dostosowanie dawkowania obu leków.

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności:

Antybiotyki z grupy karbapenemów i monobaktamów

meropenem, panipenem, aztreonam, imipenem

U pacjentów z padaczką zwiększone ryzyko napadów padaczkowych z powodu zmniejszenia stężenia we krwi kwasu walproinowego (od 60% do 100% w ciągu dwóch dni).

Konieczne jest kliniczne monitorowanie pacjenta i okresowe wykonywanie badań laboratoryjnych oraz w razie potrzeby, dostosowanie dawki walpromidu podczas leczenia lekiem przeciwwirusowym i po jego zakończeniu.

Felbamat

Jednoczesne stosowanie felbamatu i walproinianu sodu zmniejsza średni czas eliminacji kwasu walproinowego od 22% do 50% i w konsekwencji zwiększa stężenie kwasu walproinowego we krwi.. Konieczne jest kliniczne monitorowanie pacjenta, oznaczanie ilości leków w surowicy oraz w razie potrzeby, dostosowanie dawki walpromidu w trakcie terapii felbamatem i po jej zakończeniu.

Fenobarbital i prymidon

Konieczne jest kliniczne monitorowanie pacjenta przez pierwsze 2 tygodnie jednoczesnego stosowania tych leków i niezwłoczne zmniejszenie dawek fenobarbitalu lub prymidonu, jeżeli wystąpią objawy nadmiernego uspokojenia polekowego u pacjenta.

Fenytoina

Mogą wystąpić zmiany stężenia fenytoiny w surowicy. Ponadto może dojść do zmniejszenia stężenia we krwi kwasu walproinowego na skutek przyspieszenia jego metabolizmu przez fenytoinę.

Konieczne jest kliniczne monitorowanie pacjenta, oznaczanie ilości leków w surowicy i w razie potrzeby, dostosowanie dawkowania obu leków.

Topiramet

Ryzyko zwiększonego stężenia amoniaku we krwi lub encefalopatii; przypisywanych głównie kwasowi walproinowemu podawanemu jednocześnie z topiramatem.

Zaleca się kliniczne monitorowanie pacjenta i oznaczanie stężenia amoniaku w surowicy na początku leczenia oraz w razie wystąpienia objawów sugerujących zwiększenie stężenia amoniaku.

Skojarzenia leków, które należy wziąć pod uwagę:

Nimodypina (podawana doustnie i parenteralnie)

Może dojść do nasilenia hipotensyjnego działania nimodypiny z powodu zwiększenia jej stężenia we krwi (kwas walproinowy spowalnia metabolizm nimodypiny).

Inne interakcje:

Środki antykoncepcyjne

Walproinian nie pobudza układu enzymów wątrobowych, a w związku z tym nie zmniejsza skuteczności środków antykoncepcyjnych

Zydowudyna

Walpromid może powodować zwiększenie stężenia zydowudyny w osoczu, co może prowadzić do nasilenia toksyczności zydowudyny.

Leki silnie wiążące się z białkami krwi

W przypadku jednoczesnego stosowania walpromidu i leków silnie wiążących się z białkami krwi (np. kwas acetylosalicylowy), może dochodzić do zwiększenia stężenia wolnego walproinianu w osoczu.

Środki przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K

Należy dokładnie monitorować czas protrombinowy w przypadku jednoczesnego stosowania środków przeciwzakrzepowych zależnych od witaminy K.

Cymetydyna, erytromycyna

W przypadku jednoczesnego stosowania z cymetydyną lub erytromycyną, stężenie kwasu walproinowego w osoczu może być zwiększone w wyniku ograniczenia metabolizmu w wątrobie.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu nie należy stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (tj. w przypadku, gdy inne sposoby leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania walpromidu podczas ciąży.

Z uwagi na to, że walpromid w dużej części ulega przekształceniu do walproinianu (wykazującego działanie przeciwdrgawkowe, stosowanego w leczeniu padaczki) należy zachować takie same środki ostrożności podczas stosowania w ciąży, jak w przypadku walproinianu.

Ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu podczas ciąży przedstawiono na podstawie doświadczeń u ciężarnych kobiet z padaczką.

Ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi

Wykazano, że u potomstwa kobiet chorujących na padaczkę i stosujących jakiekolwiek leki przeciwpadaczkowe w czasie ciąży, wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż w populacji ogólnej (około 3%). Zwiększenie liczby dzieci z wadami rozwojowymi obserwowano podczas terapii skojarzonej kilkoma lekami. Najczęściej obserwowanymi wadami rozwojowymi są rozszczep wargi i wady sercowo-naczyniowe.

Bardzo rzadko zgłaszano opóźnienie rozwoju u dzieci matek chorych na padaczkę. Nie można jednak odróżnić, czy jest to spowodowane czynnikami genetycznymi, społecznymi, środowiskowymi, chorobą matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

Ryzyko związane z walproinianem.

U zwierząt: badania wykazały działanie teratogenne walproinianu u myszy, szczura i królika.

U ludzi: zgłaszano zwiększenie częstości występowania mniejszych i większych wad rozwojowych, w tym wad cewy nerwowej, wad twarzoczaszki, kończyn, wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego i wad mnogich dotyczących różnych układów ciała. Zgłaszano przypadki występowania autyzmu u dzieci, których matki leczone były walproinianem sodu w czasie ciąży.

Ryzyko dla noworodka

Bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie zespołu krwotocznego u noworodków matek, które stosowały walproinian podczas ciąży. Zespół krwotoczny był związany z hipofibrynogenią; zgłaszano również występowanie afibrynogenemii, która może spowodować zgon. Hipofibrynogenemia jest spowodowana zmniejszeniem aktywności czynników krzepnięcia. Należy jednak różnicować zespół krwotoczny ze zmniejszeniem aktywności czynników witaminy K indukowanym przez fenobarbital i leki indukujące enzymy wątrobowe.

Zgłaszano przypadki hipoglikemii u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie trzeciego trymestru ciąży.

W świetle powyższych danych

Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, należy rozważyć stosowanie walpromidu. U pacjentek z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, które planują ciążę, powinno się rozważyć zaprzestanie leczenia walpromidem.

Stosowanie walproinianu sodu zarówno w monoterapii jak i politerapii jest związane z występowaniem wad rozwojowych u płodu. Dostępne dane wykazują, że politerapia z zastosowaniem walproinianu sodu jest związana z większym ryzykiem występowania wad niż monoterapia. Jeśli w czasie ciąży nie można zastąpić leczenia walpromidem innym lekiem, zalecana jest monoterapia i podawanie minimalnej skutecznej dawki dobowej.

Należy również rozważyć podanie kobiecie przed zajściem w ciążę kwasu foliowego w odpowiedniej dawce (5 mg na dobę), ponieważ kwas foliowy może minimalizować ryzyko wad cewy nerwowej.

Powinno się rozpocząć prenatalne monitorowanie płodu w specjalistycznym ośrodku, w celu ewentualnego wczesnego rozpoznania wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez matki stosujące lek, ponieważ walproinian (metabolit walpromidu) przenika do mleka i nie można wykluczyć wystąpienia działań ubocznych u noworodka.

4.7. Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia senności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które również mogą powodować senność.

4.8. Działania niepożądane

Podczas leczenia produktem Depamide oraz podczas stosowania walproinianu (głównego aktywnego metabolitu walpromidu) obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Patrz punkt 4.6.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie przypadki – zwłaszcza na początku leczenia może wystąpić niewielkie, izolowane i przemijające zwiększenie aktywności transaminaz we krwi bez innych objawów klinicznych. Zgłaszano przypadki zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Niezbyt często: ataksja

Uspokojenie, zaburzenia pozapiramidowe, które mogą być nieprzemijające, włączając przemijające objawy parkinsonizmu.

Stan splątania, pojedyncze przypadki osłupienia (stupor), czasami powodującego przejściową śpiączkę (encefalopatia), które ustępowały po odstawieniu leku lub zmniejszeniu jego dawki.

Stany te występują najczęściej u pacjentów otrzymujących kilka leków, zwłaszcza fenobarbital, lub po nagłym zwiększeniu dawkowania leku.

Nadmierne uspokojenie, senność, obniżenie napięcia mięśniowego, drżenia mięśni.

Bardzo rzadkie przypadki przemijającego ośpienia, związanego z przemijającą atrofią mózgu.

Rzadkie przypadki zaburzeń percepcji, ustępujące w kilka tygodni do kilku miesięcy po odstawieniu leku.

Bóle głowy.

Badania diagnostyczne

Izolowane i umiarkowane zwiększenie stężenia amoniaku we krwi bez zmian w laboratoryjnych testach czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących kilka leków, co nie wymagało przerwania leczenia. Zgłaszano również przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i objawach neurologicznych, które wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, bóle żołądka, biegunka często występują u niektórych pacjentów na początku leczenia; przemijają zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia.

Zapalenie trzustki, czasami kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Pojedyncze przypadki trombocytopenii, niedokrwistości, leukopenii lub pancytopenii.

Izolowane przypadki zmniejszenia stężenia fibrynogenu i wydłużeniu czasu krwawienia, na ogół bez objawów klinicznych i podczas stosowania dużej dawki leku (walproinian wykazuje hamujący wpływ na drugą fazę agregacji płytek krwi) (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Podczas stosowania walpromidu mogą wystąpić reakcje skórne, takie jak wysypka. Bardzo rzadkie przypadki zespołu Lyella, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy.

Może wystąpić przemijające wypadanie włosów.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko obwodowe obrzęki o umiarkowanym nasileniu.

Może wystąpić zwiększenie masy ciała. Pacjentki z zespołem policystycznych jajników są w grupie ryzyka i należy je dokładnie obserwować (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego

Brak miesiączki i nieregularne cykle miesięczne.

Niepłodność męska

Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń.

Zaburzenia ucha

Oslabienie słuchu, zarówno przemijające jak i nieprzemijające; jakkolwiek związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Pojedyncze zgłoszenia przemijającego zespołu Fanconiego podczas leczenia walproinianem; mechanizm powstania tego zaburzenia nie jest znany.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne.

4.9. Przedawkowanie

Kliniczne objawy ciężkiego przedawkowania to: śpiączka, zmniejszenie napięcia mięśniowego, hiporefleksja (osłabienie odruchów), zwężenie źrenic i zaburzenia oddychania.

Opisywano pojedyncze przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego związanego z obrzękiem mózgu.

Leczenie przedawkowania w warunkach szpitalnych powinno obejmować: płukanie żołądka (w zatruciu ostrym) oraz monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. W bardzo ciężkich przypadkach może być przeprowadzona dializa.

Rokowanie po przedawkowaniu leku jest na ogół pomyślne, chociaż zgłaszano przypadki zgonów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe

Kod ATC; N 03 AG 02

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Walpromid wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

U ludzi wykazuje umiarkowane działanie przeciwdrgawkowe.

Podobnie jak działanie przeciwdrgawkowe leku, tak i jego działanie stabilizujące, regulujące nastrój związane są z aktywacją układu GABA-ergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym.

U zwierząt walpromid hamuje agresywność wywołaną stresem.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu maksymalne stężenie w surowicy walpromidu osiągane jest średnio po 4 godzinach.

Okres półtrwania jednego z głównych aktywnych metabolitów, kwasu walproinowego, wynosi od 8 do 15 godzin.

Podczas rozpoczynania leczenia stacjonarne stężenia walpromidu i jego głównych czynnych metabolitów w surowicy osiągane są w ciągu 48 godzin.

Lek bardzo dobrze przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu.

Walpromid wydany jest głównie z moczem, częściowo w postaci niezmienionej i częściowo w postaci kwasu walproinowego i innych metabolitów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych oprócz już omówionych w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa dioktylosulfobursztynianu

Karboksymetyloskrobia sodowa

Krzemu dwutlenek koloidalny

Talk

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Kopolimer kwas metakrylowy/akrylan etylu (1:1)

Sodu wodorotlenek

Trietylu cytrynian

Talk

Tytanu dwutlenek

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek powlekanych dojelitowych w blistrach (po 10 tabletek) PA-Alu-PVC/Alu w tekturowym pudełku.

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

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France

1-13 boulevard Romain Rolland

75 014 Paryż

Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2869

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

25 lipca 1990, 30 czerwca 1999, 27 września 2004, 20 czerwca 2005, 12 grudnia 2008

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