

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYPNOGEN, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg winianu zolpidemu (*Zolpidemi tartras*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Biała lub prawie biała tabletki powlekana z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie bezsenności.

Benzodiazepiny i leki o działaniu podobnym do benzodiazepin stosuje się wyłącznie w leczeniu bezsenności zaburzającej prawidłowe funkcjonowanie lub niezwykle uciążliwej dla pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Informacje ogólne

Zolpidem działa szybko, z tego względu należy go stosować niedługo przed udaniem się na spoczynek lub po położeniu się. Preparat należy stosować tylko w przypadku gdy możliwe jest zapewnienie odpowiedniej ilości snu (7 do 8 godzin).

Dorośli

Zalecana dawka dobową u pacjentów dorosłych to 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) lub pacjenci osłabieni mogą być szczególnie podatni na działanie zolpidemu, z tego względu zalecane jest stosowanie dawki 5 mg u tych pacjentów. Dawka dobową zolpidemu nie powinna przekraczać 10 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

Klirens i metabolizm zolpidemu są zmniejszone w przypadku zaburzeń czynności wątroby. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku. Jeśli nie zostanie osiągnięta wymagana odpowiedź na leczenie, a preparat jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg (u pacjentów w wieku poniżej 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Tak jak w przypadku innych preparatów nasennych, nie jest zalecane długotrwałe stosowanie, zaś czas leczenia nie powinien przekraczać 2 do 4 tygodni, włączając w to okres stopniowego zmniejszania dawki leku.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na zolpidem lub którykolwiek składnik preparatu
- zespół bezdechu sennego
- *myasthenia gravis*
- ciężka niewydolność wątroby
- ostrą lub ciężką niewydolność oddechową

Preparatu Hypnogen nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem stosowania preparatów nasennych należy ocenić wszystkie możliwe przyczyny bezsenności i rozpocząć ich leczenie, jeśli jest to możliwe. W przypadkach utrzymywania się bezsenności przez 7-14 dni pomimo zastosowanego leczenia należy rozważyć możliwość występowania pierwotnych chorób psychicznych lub zaburzeń na tle organicznym, wymagających przeprowadzenia odpowiednich badań diagnostycznych.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni

Powinni otrzymywać mniejszą dawkę leku (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami oddychania

Preparaty nasenne mogą hamować czynność ośrodka oddechowego, z tego względu należy zachować ostrożność przepisując zolpidem pacjentom z zaburzeniami czynności oddechowej. Jednakże badania z udziałem zdrowych ochotników lub pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc nie wykazały hamującego działania zolpidemu.

Choroby psychiczne

Leki nasenne nie są zalecane do rozpoczynania leczenia zaburzeń psychicznych.

Depresja

Pomimo, że nie wykazano farmakokinetycznych i farmakodynamicznych interakcji z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (patrz punkt 4.5) należy zachować ostrożność podczas stosowania zolpidemu, jak również innych leków uspokajających i nasennych u pacjentów z objawami mogącymi świadczyć o depresji. Pacjenci ze skłonnościami samobójczymi powinni otrzymywać możliwie najmniejszą dawkę ze względu na ryzyko celowego przedawkowania.

Benzodiazepin i leków działających podobnie do benzodiazepin nie należy stosować jako jedynych leków w leczeniu depresji lub lęku związanego z depresją (może to spowodować występowanie u tych pacjentów tendencji samobójczych).

Stosowanie zolpidemu może maskować objawy istniejącej wcześniej depresji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wymagane jest dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

W związku z brakiem danych preparatu Hypnogen nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz także punkt 4.3).

Stosowanie zolpidemu u pacjentów z uzależnieniem od leków lub alkoholu w wywiadzie: Należy zachować szczególną ostrożność ze względu na większe ryzyko przyzwyczajenia i uzależnienia psychicznego u tych pacjentów.

Informacje ogólne

Poniżej podano ogólne informacje dotyczące możliwego działania leków nasennych, które należy wziąć pod uwagę zalecając stosowanie tych leków:

Amnezja

Leki uspokajające i nasenne mogą powodować niepamięć następczą. Występuje ona najczęściej w ciągu kilku godzin po zażyciu zolpidemu. W celu zmniejszenia ryzyka, pacjent powinien upewnić się, że będzie miał możliwość nieprzerwanego snu trwającego 7 do 8 godzin.

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Objawy takie, jak niepokój, nasilona bezsenność, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, furia, koszmary senne, nieodpowiednie zachowanie i inne zaburzenia zachowania mogą wystąpić podczas stosowania leków uspokajających i nasennych. W przypadku wystąpienia wspomnianych objawów należy przerwać stosowanie leku. Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych objawów u pacjentów w podeszłym wieku.

Somnambulizm i podobne rodzaje zachowań

U pacjentów, którzy przyjmowali zolpidem i nie obudzili się całkowicie, mogą wystąpić następujące zaburzenia: chodzenie we śnie i podobne zaburzenia zachowania, takie jak prowadzenie pojazdu we śnie, przygotowywanie i spożywanie jedzenia, rozmowy telefoniczne lub stosunki seksualne we śnie z niepamięcią wykonywanych czynności. Jak się wydaje, spożycie alkoholu lub przyjęcie innych leków o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, w skojarzeniu z zolpidemem, zwiększa ryzyko występowania takich zachowań, podobnie jak stosowanie zolpidemu w dawkach przekraczających maksymalną zalecaną dawkę. U pacjentów zgłaszających takie zachowania zaleca się przerwanie stosowania zolpidemu (patrz punkty 4.5. i 4.8.).

Tolerancja

Może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania nasennego krótkodziałających leków uspokajających i leków nasennych w przypadku wielokrotnego stosowania w ciągu kilku tygodni.

Uzależnienie

Stosowanie leków uspokajających i nasennych może prowadzić do rozwoju fizycznego i psychicznego uzależnienia od tych leków. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się z dawką i czasem leczenia. Jest ono również większe w przypadku pacjentów nadużywających w przeszłości leków i alkoholu. Tych pacjentów należy kontrolować podczas leczenia.

Jednoczesne stosowanie z benzodiazepinami jest bezcelowe i wiąże się z ryzykiem rozwoju zależności lekowej. Przed zastosowaniem pierwszej dawki leku należy poinformować pacjenta o ograniczeniach czasowych dotyczących leczenia. Czas trwania leczenia należy ograniczyć do minimum (patrz punkt 4.2). Maksymalny czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 4 tygodni, włączając w to okres odstawiania leku.

W przypadku wystąpienia zależności nagłemu przerwaniu leczenia będą towarzyszyły objawy odstawienne takie, jak ból głowy, ból mięśni, nadmierny lęk i napięcie, niepokój (zwłaszcza ruchowy), dezorientacja i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy takie, jak: poczucie nierealności, depersonalizacja, przeculica słuchowa, uczucie mrowienia i pieczenia w kończynach, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady drgawkowe.

Bezsenna 'z odbicia'

Po przerwaniu stosowania leków nasennych mogą wystąpić nasilone objawy, które były powodem rozpoczęcia leczenia. Mogą im towarzyszyć inne reakcje, włączając zmiany nastroju, lęk lub niepokój (zwłaszcza ruchowy). Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia efektu z odbicia, z zmniejszając w ten sposób lęk spowodowany wystąpieniem tych objawów po przerwaniu leczenia. Ponieważ ryzyko wystąpienia efektu z odbicia i (lub) objawów z odbicia jest większe w przypadku nagłego przerwania leczenia, zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki. W przypadku leków uspokajających lub leków

nasennych o krótkim czasie działania objawy odstawienne mogą wystąpić w odstępach pomiędzy kolejnymi dawkami, szczególnie podczas stosowania dużych dawek.

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie jest zalecane stosowanie zolpidemu jednocześnie z alkoholem.

Uspokajające działanie zolpidemu może być nasilane przez jednoczesne spożycie alkoholu.

Może to zaburzyć zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie innych substancji działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. Działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy może zostać nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania zolpidemu i leków przeciwpyschotycznych (neuroleptyki), nasennych, przeciwlękowych i (lub) uspokajających, przeciwdepresyjnych, opioidowych leków przeciwbólowych, leków przeciwpadaczkowych, leków znieczulających i leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym.

Wystąpienie nasilonej euforii po jednoczesnym podaniu zolpidemu i opioidowych leków przeciwbólowych sprzyja rozwojowi uzależnienia psychicznego.

Środki hamujące pewne enzymy wątrobowe (cytochrom P450) mogą nasilać działanie leków nasennych. Zolpidem jest metabolizowany z udziałem kilku enzymów wątrobowych układu cytochromu P450, nie mniej jednak głównie CYP3A4 oraz w pewnym stopniu CYP1A2.

Ryfampicyna nasila metabolizm zolpidemu powodując o około 60% zmniejszenie stężenia w osoczu i możliwe osłabienie działania. Można spodziewać się podobnego działania w przypadku stosowania innych substancji będących silnymi induktorami enzymów układu cytochromu P450.

Substancje hamujące działanie enzymów wątrobowych (szczególnie enzymu CYP3A4) mogą spowodować zwiększenie stężenia w osoczu i nasilenie działania zolpidemu. Nie mniej jednak podczas jednoczesnego stosowania zolpidemu i itrakonazolu (inhibitor CYP3A4) działanie farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nie różnią się znacząco. Nie jest znane znaczenie kliniczne tej obserwacji.

Zolpidem prawdopodobnie wchodzi w interakcje z sertralina. Może to powodować nasiloną senność. Odnotowano również pojedyncze przypadki występowania omamów wzrokowych.

Inne

Nie odnotowano znaczących interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania zolpidemu z warfaryną, haloperydolem, chlorpromazyną, digoksyną, ranitydyną lub cymetydyną.

4.6 Ciąża i laktacja

Pomimo że w badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego lub toksycznego działania na zarodek nie określono u ludzi bezpieczeństwa stosowania leku w okresie ciąży. Z tego względu nie powinno się stosować zolpidemu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.

W przypadku stosowania leku u kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować ją o konieczności skontaktowania się z lekarzem w celu przerwania stosowania leku w przypadku planowanej ciąży lub podejrzenia ciąży.

W przypadku uzasadnionego stosowania zolpidemu w późnym okresie ciąży lub podczas porodu możliwy jest wpływ leku na noworodka, w tym hipotermia, hipotonia i umiarkowana depresja oddechowa, wynikające z właściwości farmakologicznych preparatu.

U noworodków, których matki długotrwale stosowały w końcowym okresie ciąży zolpidem, mogą wystąpić objawy odstawienne lub rozwinać się fizyczne uzależnienie.

Zolpidem w niewielkim stopniu przenika do mleka. Z tego względu kobiety karmiące piersią nie powinny stosować preparatu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Należy poinformować pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne i pacjentów obsługujących urządzenia mechaniczne o możliwości wystąpienia porannej senności, tak jak w przypadku stosowania innych leków nasennych. W celu zmniejszenia ryzyka zalecany jest pełny odpoczynek nocny (7 do 8 godzin snu).

4.8 Działania niepożądane

Istnieją dowody na to, że działania niepożądane związane ze stosowaniem zolpidemu, zwłaszcza objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zależą od stosowanej dawki. Działania niepożądane są mniej nasilone, jeżeli lek jest zażywany bezpośrednio przed pójściem spać lub w łóżku (patrz punkt 4.2). Obserwuje się je najczęściej u pacjentów w podeszłym wieku.

W poniższej tabeli podano możliwe działania niepożądane wraz z częstością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	częstość	działanie niepożądane
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	często	omamy, pobudzenie, koszmary senne
	niezbyt często	stan splątania, drażliwość
	nie znana	niepokój zwłaszcza ruchowy, agresja, urojenia, gniew, zaburzenia zachowania (niewłaściwe zachowanie), somnambulizm (patrz punkt 4.4.), uzależnienie (po przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienne lub zjawiska „z odbicia”)***, zaburzenia libido. Większość psychicznych działań niepożądanych związana jest z reakcjami paradoksalnymi**.
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	zawroty głowy, ból głowy, nasilenie bezsenności, senność, niepamięć następca (może być związana z nieprawidłowym zachowaniem)*
	nie znana	zaburzenia świadomości
<i>Zaburzenia oka</i>	niezbyt często	podwójne widzenie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	nie znana	wysypka, świąd, pokrzywka, nadmierne pocenie się, obrzęk naczyń i naczyń ruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	nie znana	osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	zmęczenie
	nie znana	zaburzenia chodu, tolerancja na lek, upadek (głównie u pacjentów w wieku podeszłym oraz w przypadkach, kiedy zolpidem nie

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	nie znana	był przyjmowany zgodnie z zaleceniami) zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
---	-----------	--

***Amnezja**

Podczas stosowania preparatu w dawkach terapeutycznych może wystąpić niepamięć następca. Ryzyko wzrasta przy stosowaniu dużych dawek. Pojawienie się niepamięci może być związane z nieodpowiednim zachowaniem.

****Reakcje psychiczne i paradoksalne**

Podczas stosowania zolpidemu mogą wystąpić reakcje takie, jak: niepokój (zwłaszcza ruchowy), nasiloną bezsenność, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, furia, koszmary senne, halucynacje, nieodpowiednie zachowanie, somnambulizm i inne zaburzenia zachowania. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest większe u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wystąpienia tego rodzaju działań należy natychmiast przerwać stosowanie leku.

*****Uzależnienie**

W przypadku stosowania zolpidemu zgodnie z zaleceniami (dawkowanie, czas leczenia i środki ostrożności) ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych lub efektu z odbicia jest niewielkie.

Nie mniej jednak rozwój tolerancji, objawy odstawiennic lub efekt z odbicia mogą wystąpić u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w przeszłości lub u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi leczonych zolpidemem w innych dawkach niż zalecane.

****Depresja**

Zolpidem może maskować depresję. Ponieważ bezsenność może być jednym z objawów depresji, w przypadku utrzymującej się bezsenności należy regularnie oceniać stan pacjenta.

4.9 Przedawkowanie

W odnotowanych przypadkach przedawkowania zolpidemu zaburzenia świadomości występowały o różnym stopniu nasilenia od nadmiernej senności aż do śpiączki. Działania w pełni ustąpiły w przypadku przedawkowania zolpidemu do dawki 400 mg. Przedawkowanie zolpidemu w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkohol) powodowały występowanie znacząco cięższych objawów, w niektórych przypadkach śmiertelnych.

Należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. W przypadku gdy płukanie żołądka nie jest odpowiednie, należy podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania. Nie należy podawać leków uspokajających nawet w przypadku gdy występuje pobudzenie. Jeśli wystąpią ciężkie objawy (np. depresja układu oddechowego) należy podać flumazenil, choć może on wywołać objawy neurologiczne (drgawki). Dlatego pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie podawania flumazenilu.

Zolpidem nie jest usuwany za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspokajające
kod ATC: N 05 CF 02

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Zolpidem jest lekiem nasennym pochodną imidazopirydyny, agonistą receptora GABA selektywnym względem podjednostki omega₁ receptora, znanej również jako podjednostka benzodiazepinowa₁. Podczas gdy benzodiazepiny wiążą się nieselektywnie do trzech podjednostek receptora omega, zolpidem głównie wiąże się z podjednostką omega₁. Receptor ten odpowiada za zmianę kanałów chlorkowych, stąd

powoduje specyficzne działanie uspokajające zolpidemu. Działanie to może zostać zniesione przez antagonistę benzodiazepin - flumazenil.

U zwierząt: selektywne wiązanie zolpidemu do podjednostki ω_1 można tłumaczyć brakiem działania miorelaksacyjnego i przeciwdrgawkowego zolpidemu stosowanego w dawkach nasennych, który zazwyczaj jest obserwowany po podaniu benzodiazepin nieselektywnych względem podjednostki ω_1 .

U ludzi: zolpidem skraca czas zasypiania i zmniejsza częstość przebudzeń nocnych, wydłuża całkowity czas snu i poprawia jego jakość. Działaniu temu towarzyszy typowy obraz EEG co odróżnia go od benzodiazepin. Badania dotyczące obserwacji długości kolejnych faz snu potwierdziły, że zolpidem nie zaburza struktury snu. W zalecanych dawkach zolpidem pozostaje bez wpływu na długość fazy paradoksalnej snu (REM). Podtrzymanie głębokiego snu (faza III i IV – sen wolnofalowy) można wyjaśnić selektywnym wiązaniem zolpidemu z receptorami ω_1 . Działanie zolpidemu można odwrócić poprzez podanie jego antagonisty - flumazenilu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka zachowuje liniowość w zakresie dawek terapeutycznych. Biodostępność wynosi około 70%, maksymalne stężenie jest osiągane po 0,5 do 3 godzin. Zmienność międzyosobnicza jest duża (CV% AUC: 60-70%, C_{max} : 40-50%).

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami osocza około 92%. Objętość dystrybucji wynosi 05 l/kg.

Biotransformacja i eliminacja

Zolpidem jest metabolizowany z udziałem kilku enzymów CYP 450, głównie enzymu CYP3A4. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 0,8 do 3,2 godziny. Zolpidem jest eliminowany jako nieaktywny metabolit w moczu (56%) i w kale (29-42%). Klirens wynosi około 300 ml/min.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano zmniejszenie klirensu do około 100 ml/min. U pacjentów w wieku od 81 do 95 lat maksymalne stężenie w osoczu wzrastało o około 80% bez znaczącego wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów dializowanych, obserwowano umiarkowane zmniejszenie klirensu. Pozostałe parametry farmakokinetyczne nie ulegały zmianie.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby biodostępność wzrasta, a okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu. U pacjentów z marskością wątroby obserwowano 5-krotne zwiększenie AUC i 3-krotne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych obserwowano działania tylko przy ekspozycji uznanej za wystarczającą w odniesieniu do maksymalnej ekspozycji u ludzi wskazującej niewielkie odniesienie do zastosowania klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza 2910/6, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 300, symetykon emulsja SE4.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium.

Wielkość opakowania: 7, 15, 20, 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., Dolni Mecholupy, U Kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 9254.

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

20.03.2002

16.02.2007

05.02.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO