

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betoptic 0,5%, 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml kropli do oczu Betoptic 0,5% zawiera 5 mg betaksololu (*Betaxololum*) w postaci betaksololu chlorowodoru oraz substancje pomocnicze, m.in. benzalkoniowy chlorek.

Pozostałe substancje pomocnicze, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Preparat Betoptic 0,5% ma postać przezroczystego roztworu, bezbarwnego lub bladożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z przewlekłą jaskrą z otwartym kątem przesączania lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Lek może być stosowany w monoterapii lub jako lek uzupełniający.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania do oka

Dawkowanie u osób dorosłych, w tym u pacjentów w wieku podeszłym

Zwykle stosuje się 2 razy w ciągu doby jedną kroplę preparatu Betoptic 0,5% do worka spojówkowego (worków spojówkowych) chorego oka (chorych oczu). U niektórych pacjentów stabilizacja ciśnienia wewnątrzgałkowego może nastąpić po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia preparatem Betoptic 0,5%. Zaleca się ścisłą obserwację pacjentów z jaskrą.

W przypadku, gdy ciśnienie wewnątrzgałkowe nie jest odpowiednio wyrównane, pomimo stosowania leku według zaleceń, można zastosować leczenie skojarzone, z zastosowaniem pilokarpiny i innych leków zwężających źrenicę i/lub adrenaliny i/lub inhibitorów anhidrazy węglanowej

Jeśli pacjent jest przestawiany z leczenia innym lekiem przeciw jaskrze, należy kontynuować leczenie lekiem dotychczas stosowanym, dodając 2 razy w ciągu doby jedną kroplę preparatu Betoptic 0,5% do chorego oka (oczu). Następnego dnia należy całkowicie odstawić poprzedni lek przeciw jaskrze i kontynuować podawanie preparatu Betoptic 0,5%.

W przypadku przestawiania chorego z leczenia kilkoma równocześnie podawanymi lekami przeciwko jaskrze konieczne jest indywidualne ustalanie schematu leczenia. Zmiany kolejnych leków należy prowadzić w odstępach nie mniejszych niż tydzień.

Zaleca się delikatne zamknięcie powieki i przewodu nosowo-łzowego po wkropleniu leku. Dzięki temu można zmniejszyć wchłanianie produktów leczniczych stosowanych w postaci kropli do oczu i ogólnoustrojowe ich działanie.

W razie jednoczesnego stosowania innych leków podawanych do oka, należy zachować odstęp dziesięciu do piętnastu minut pomiędzy podaniem kolejnych preparatów.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania leku Betoptic 0,5% u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek

Nie badano działania leku Betoptic 0,5% w tych populacjach pacjentów.

Sposób stosowania

Aby zapobiec zakażeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność i nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, otaczających tkanek ani żadnych powierzchni.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na betaksolol lub którykolwiek ze składników preparatu.
Preparat Betoptic 0,5% jest przeciwwskazany u pacjentów z bradykardią zatokową, blokiem przedsionkowo-komorowym II i III stopnia, wstrząsem kardiogenym lub jawną niewydolnością serca w wywiadzie.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leki blokujące receptor beta-adrenergiczny do stosowania miejscowego mogą być wchłaniane układowo. W następstwie czego wystąpić mogą takie same działania niepożądane jak po lekach blokujących receptor beta-adrenergiczny podawanych układowo.

Następujące środki pomagają w zmniejszaniu wchłaniania układowego po zastosowaniu kropli do oczu:

- utrzymanie zamkniętego oka przez dwie minuty
- zamknięcie przewodu łzowego przez ucisk palcem przez 2 minuty

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca lub blokiem serca w wywiadzie. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów niewydolności serca należy przerwać leczenie preparatem Betoptic 0,5%. W badaniach klinicznych wykazano, że betaksolol przeznaczony do miejscowego stosowania do oka wykazywał nieznaczny wpływ na częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

Kilka stanów medycznych wymaga zachowania ostrożności podczas podawania leku Betoptic 0,5%:

Cukrzyca:

Leki blokujące receptor beta-adrenergiczny należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych z powodu hipoglikemii spontanicznej lub cukrzycy (szczególnie cukrzycy niestabilnej), którzy otrzymują insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące. Leki blokujące receptor beta-adrenergiczny mogą maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej hipoglikemii.

Nadczynność tarczycy:

Leki blokujące receptor beta-adrenergiczny mogą maskować niektóre objawy nadczynności tarczycy (np. tachykardię). Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów, u których podejrzewana jest nadczynność tarczycy, gdyż nagłe odstawienie leków blokujących receptor beta-adrenergiczny może spowodować przełom tarczycowy.

Płuca:

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z jaskrą i zaburzeniami czynności płuc. W czasie leczenia betaksololem zdarzały się przypadki napadów astmy i zaburzeń oddechowych. Chociaż ponowne próby prowokacji wykonane u niektórych pacjentów za pomocą betaksololu do stosowania do oka nie wpływały niekorzystnie na wyniki testów czynnościowych płuc, nie można

wykluczyć działań niepożądanych ze strony płuc u chorych wrażliwych na leki blokujące receptor beta-adrenergiczny.

Ryzyko wywołania skurczu oskrzeli musi być uwzględniane u pacjentów z objawową lub źle kontrolowaną farmakologicznie astmą albo obturacyjną chorobą dróg oddechowych. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności, włącznie z rozważeniem alternatywnego leczenia jaskry.

Miastenia:

Opisywano, że leki blokujące receptor beta-adrenergiczny nasilają osłabienie mięśniowe, typowe dla pewnych objawów związanych z miastenią (podwójne widzenie, opadanie powieki, ogólne osłabienie).

Duże zabiegi chirurgiczne:

Z uwagi na zmniejszoną zdolność mięśnia sercowego do odpowiedzi na bodźce współczulne przeprowadzone drogami beta-adrenergicznymi, przed poddaniem pacjenta znieczuleniu ogólnemu należy rozważyć stopniowe odstawienie środków blokujących receptor beta-adrenergiczny.

Oko:

Jeśli preparat Betoptic 0,5% stosowany jest do obniżania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, nie należy stosować go w monoterapii, lecz należy podawać go równocześnie ze środkiem miotycznym. U pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania bezpośrednim celem leczenia jest ponowne otwarcie kąta poprzez zwężenie źrenicy za pomocą odpowiedniego środka miotycznego. Betaksolol wywiera niewielkie lub nie wywiera wcale działania na źrenicę.

Preparat Betoptic 0,5% w postaci kropli do oczu nie powinien być podawany gdy założone są soczewki kontaktowe, ponieważ środek konserwujący, chlorek benzalkoniowy, może być przez nie absorbowany, powodować ich odbarwienie lub podrażnienie oka. Pacjentom należy zalecać aby wyjmowali soczewki kontaktowe z oka przed zakropleniem preparatu Betoptic 0,5% i wkładali je ponownie po odczekaniu 15 minut.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wszystkie interakcje, które występują przy układowym stosowaniu leków blokujących receptor beta-adrenergiczny, mogą w zasadzie wystąpić także przy stosowaniu tych leków w postaci kropli do oczu.

Z uwagi na możliwość wystąpienia addytywnego działania leków, a w szczególności powodowania spadku ciśnienia krwi i/lub bradykardii, zaleca się dokładną obserwację pacjentów, kiedy lek blokujący receptory beta-adrenergiczne podawany jest równocześnie z lekami o podobnym działaniu na układ sercowo-naczyniowy lub z lekami uwalniającymi aminy katecholowe.

Pacjenci otrzymujący w tym samym czasie preparat Betoptic 0,5% oraz doustne leki blokujące receptor beta-adrenergiczny powinni być obserwowani pod kątem możliwości wystąpienia addytywnego wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub na znane objawy ogólnoustrojowego hamowania układu beta-adrenergicznego. Leki blokujące receptor beta-adrenergiczny podawane doustnie zmniejszają objętość minutową u osób zdrowych oraz u pacjentów z niewydolnością serca. U pacjentów ze znacznym upośledzeniem funkcji mięśnia sercowego leki blokujące receptor beta-adrenergiczny mogą hamować pobudzające działanie układu współczulnego, konieczne dla zachowania prawidłowej funkcji serca.

Oko:

U pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, bezpośrednim celem leczenia jest ponowne otwarcie kąta poprzez zwężenie źrenicy za pomocą odpowiedniego środka miotycznego. Betaksolol wywiera niewielkie lub nie wywiera wcale działania na źrenicę. Z tego względu w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w leczeniu jaskry z zamkniętym kątem przesączania betaksolol w postaci kropli do oczu należy stosować jednocześnie ze środkiem miotycznym.

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwwjaskrowych, u niektórych pacjentów po długotrwałej terapii opisywano zmniejszenie odpowiedzi na Betoptic 0,5% w postaci kropli do oczu. Jednakże w jednym długoterminowym badaniu, w którym 250 pacjentów obserwowanych było przez okres do trzech lat nie zaobserwowano znamiennej różnicy średniej wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego po uzyskaniu początkowej stabilizacji.

Jeśli konieczne jest używanie dodatkowych preparatów do oka, należy odczekać około 10 do 15 minut pomiędzy kolejnymi dwoma podaniami.

4.6. Ciąża i laktacja

Stosowanie w ciąży

Nie przeprowadzono odpowiednich badań z grupą kontrolną, na temat stosowania betaksololu u kobiet w ciąży. Preparat Betoptic 0,5% można stosować u kobiet w ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz pkt. 5.3).

Stosowanie w okresie laktacji

Nie wiadomo, czy chlorowodorek betaksololu przenika do mleka kobiet.

Ponieważ wiele leków przenika do mleka matki, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania preparatu Betoptic 0,5% u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podobnie jak inne leki w postaci kropli do oczu, preparat może powodować przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia wzroku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać niebezpiecznych urządzeń do czasu, aż będzie widział wyraźnie.

4.8. Działania niepożądane

Zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia psychiczne:

Rzadkie ($\geq 0,01\%$ < 0,1%): depresja.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadkie ($\geq 0,01\%$ < 0,1%): bóle głowy, bezsenność.

Zaburzenia oka:

Częste ($\geq 1\%$ < 10%): dyskomfort w obrębie oka, podrażnienie oka, przekrwienie oka.

Niezbyt częste ($\geq 0,1\%$ < 1%): świąd oka, nieprawidłowe czucie w obrębie oka, niewyraźne widzenie, światłowstręt, nasilone łzawienie.

Rzadkie ($\geq 0,01\%$ < 0,1%): punktikowate zapalenie rogówki, opadanie powieki, wypadanie rzęs, suche zapalenie rogówki i spojówki.

Zaburzenia serca:

Rzadkie ($\geq 0,01\%$ < 0,1%): bradykardia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadkie ($\geq 0,01\%$ < 0,1%): duszność, astma:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadkie ($\geq 0,01\%$ $< 0,1\%$): łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadkie ($\geq 0,01\%$ $< 0,1\%$): osłabienie mięśni, ból mięśni.

4.9. Przedawkowanie

W razie miejscowego przedawkowania preparatu Betoptic 0,5% można usunąć przepłukując obficie oko (oczy) letnią wodą.

Objawami, których można by oczekiwać w przypadku przedawkowania układowo podawanych środków blokujących receptor beta-adrenergiczny są: niedociśnienie, bradykardia i ostra niewydolność serca.

W razie przypadkowego połknięcia należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki β -adrenolityczne

Kod ATC: S01E D02

Betaksolol jest to kardioselektywny inhibitor receptorów beta-adrenergicznych. Nie wykazuje działania miejscowo znieczulającego (stabilizującego błonę komórkową) i pozbawiony jest wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Podane doustnie leki blokujące receptor beta-adrenergiczny zmniejszają pojemność minutową serca u zdrowych ochotników i pacjentów z chorobami serca. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego antagoniści receptora beta-adrenergicznego mogą hamować konieczny do zachowania odpowiedniej czynności serca pobudzający wpływ układu współczulnego.

Preparat Betoptic 0,5% krople do oczu zawierający 0,5% betaksolol ma działanie obniżające zarówno podwyższone jak i prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, niezależnie od tego, czy jest ono związane z jaskrą czy nie. Badania kliniczne wykazały, że Betoptic 0,5% w postaci kropli do oczu, w przeciwieństwie do innych leków blokujących receptor beta-adrenergiczny, ma minimalny wpływ na funkcje płuc i układu sercowo-naczyniowego.

Betaksolol w postaci kropli do oczu (1 kropla do każdego oka) porównywany był z timololem i placebo w randomizowanym zaślepionym badaniu skrzyżowanym u chorych z reaktywną chorobą dróg oddechowych. Chlorowodorek betaksololu nie wywierał żadnego istotnego działania na czynność płuc mierzoną takimi parametrami, jak natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV_1), natężona pojemność życiowa (FVC) i stosunek obu tych wartości (FEV_1/FVC). Ponadto betaksolol nie hamował działania izoproterenolu, leku pobudzającego receptory beta-adrenergiczne, który podano na zakończenie badania. Przeciwnie, timolol w postaci kropli do oczu, znamienne obniżał te parametry płucne.

Procentowa zmiana FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej

	Betaksolol 1,0% ^a	Timolol 0,5%	Placebo
Wyjściowo	1,6	1,4	1,4
60 minut	2,3	-25,7*	5,8
120 minut	1,6	-27,4*	7,5
240 minut	-6,4	-26,9*	6,9
Izoproterenol ^b	36,1	-12,4*	42,8

Schoene R.B. et al., Am. J. Ophthal., 97: 86, 1984

a : stężenie dwa razy wyższe niż w zastosowaniach klinicznych

b : inhalacja po 240 minutach, pomiar po 270 minutach

* : Timolol różni się statystycznie od betaksololu i placebo ($p < 0,05$).

W skrzyżowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą u osób zdrowych, porównującym preparaty betaksololu, timololu i placebo podawane do oka pod względem wpływu na ciśnienie krwi i częstość akcji serca, nie wykazało blokowania przez betaksolol receptorów beta-adenergetycznych w układzie sercowo-naczyniowym podczas wysiłku. Żadna ze stosowanych terapii nie miała wpływu na średnie ciśnienie tętnicze, jednakże timolol w postaci kropli do oczu powodował znamienne zmniejszenie średniej częstości akcji serca.

Średnia częstość akcji serca

Minuty testu wysiłkowego Bruce'a	Betaksolol 1,0% ^a	Timolol 0,5%	Placebo
0	79,2	79,3	81,2
2	130,2	126,0	130,4
4	133,4	128,0*	134,3
6	136,4	129,2*	137,9
8	139,8	131,8*	139,4
10	140,8	131,8*	141,3

J.M. Atkins et al., Am. J. Ophthal. 99: 173-175, Feb., 1985

^a : stężenie dwa razy wyższe niż w zastosowaniach klinicznych

* : Średnia częstość akcji serca znamienne niższa dla timololu niż betaksololu lub placebo ($p < 0,05$).

Badania kliniczne

Uszkodzenie głowy nerwu wzrokowego i utrata pola widzenia są rezultatami utrzymującego się podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego i słabej perfuzji w gałce ocznej. Betoptic 0,5% w postaci kropli do oczu obniża zarówno podwyższone, jak i prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, a mechanizm jego działania obniżającego ciśnienie wydaje się polegać na zmniejszaniu produkcji cieczy wodnistej, co wykazano za pomocą tonografii i fluorofotometrii.

Początek działania preparatu Betoptic 0,5% krople do oczu zwykle stwierdza się w ciągu 30 minut, a maksymalne działanie występuje zazwyczaj po dwóch godzinach od zastosowania miejscowego.

Pojedyncza dawka zapewnia obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego przez 12 godzin. Obserwacje kliniczne pacjentów z jaskrą leczonych preparatem Betoptic 0,5% krople do oczu przez okres do trzech lat wykazują, że efekt obniżający ciśnienie wewnątrzgałkowe jest skutecznie utrzymywany.

Badania kliniczne wykazują, że preparat Betoptic 0,5% krople do oczu obniża średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe o 25% w stosunku do wartości wyjściowej. W badaniach stosujących wartość 22 mmHg jako ogólnie przyjęty wskaźnik kontrolowania ciśnienia wewnątrzgałkowego, preparat Betoptic 0,5% krople do oczu był skuteczny u ponad 94% populacji badanej, z której 73% pacjentów było leczonych tylko lekiem blokującym receptor beta-adrenergiczny. W kontrolowanych badaniach z podwójną ślełą próbą nasilenie i czas trwania efektu hipotensyjnego betaksololu i timololu w postaci kropli do oczu były klinicznie równoważne.

Betaksolol w postaci kropli do oczu był również z powodzeniem używany u pacjentów z jaskrą, u których wykonano laserową trabekuloplastykę i którzy potrzebowali dodatkowej długotrwałej terapii obniżającej ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Preparat Betoptic 0,5% krople do oczu nie powoduje ani zwężenia źrenicy ani skurczu mięśni akomodacyjnych. Niewyraźne widzenie lub ślepotą nocną, które są często związane z terapią lekami zwężającymi źrenicę nie są związane ze stosowaniem kropli do oczu Betoptic 0,5%. Tak więc, pacjenci z centralnymi zmętnieniami soczewki unikają upośledzenia widzenia spowodowanego przez obkurczenie źrenicy. Tak jak w przypadku wszystkich leków do oczu wystąpić mogą przemijające zaburzenia widzenia po zakropleniu.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Betaksolol jest związkiem wysoce lipofilnym, czego wynikiem jest dobra przenikalność przez rogówkę, pozwalająca na uzyskanie dużych stężeń w gałce ocznej. Po podaniu betaksololu do oka ekspozycja na lek w osoczu jest mała. W badaniach w zakresie farmakokinetyki klinicznej stwierdzono, że stężenia leku w osoczu były znacznie mniejsze od granicy oznaczenia ilościowego, która wynosi 2 ng/ml. Betaksolol dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, ma nieznaczny metabolizm pierwszego przejścia i stosunkowo długi okres półtrwania, około 16-22 godzin. Podstawową drogę eliminacji stanowi raczej wydalanie w moczu niż z kałem. Główny szlak metaboliczny prowadzi do powstania dwóch metabolitów (kwasów karboksylowych) i niezmienionego związku w moczu (około 16% podanej dawki).

Początek działania betaksololu na ogół obserwuje się w ciągu 30 minut a maksymalne działanie zwykle występuje w ciągu 2 godzin od miejscowego zastosowania leku. Po podaniu leku w dawce pojedynczej stwierdza się zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w okresie 12 godzin.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania chlorowodoru betaksololu, obejmujące cały okres życia, wykonano u myszy z zastosowaniem dawek 6, 20 i 60 mg/kg na dobę i u szczurów - z zastosowaniem dawek 3, 12, 48 mg/kg na dobę. Chlorowodorek betaksololu nie wykazał działania rakotwórczego.

Chlorowodorek betaksololu nie wykazał działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo* z zastosowaniem komórek bakterii i ssaków.

Badania nad niekorzystnym wpływem chlorowodoru betaksololu podawanego doustnie na rozmnażanie się, działaniem teratogennym, wpływem na przebieg porodu i rozwój noworodka wykazały zmniejszenie wskaźnika implantacji u szczurów oraz u królików, przy dawkach leku odpowiednio ponad 12 mg/kg masy ciała oraz 128 mg/kg masy ciała.

Przy podawaniu chlorowodoru betaksololu w dawkach mniejszych od dawek toksycznych nie stwierdzono działania teratogennego ani innego szkodliwego wpływu na rozmnażanie się.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Disodu edetynian
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek i/lub kwas solny stężony (do uzyskania odpowiedniego pH)
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie przeprowadzono szczególnych badań nad niezgodnościami przy stosowaniu betaksololu w postaci kropli do oczu.

6.3. Okres ważności

3 lata.

Preparat zachowuje trwałość przez 4 tygodnie od pierwszego otwarcia.

6.4. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka typu DROPTAINER z zakraplaczem z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) oraz z zabezpieczoną zakrętką z polipropylenu (PP).

1 butelka o pojemności 5 ml umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Nie ma szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

s.a. Alcon-Couvreur n.v.
Rijksweg 14
2870 Puurs
Belgia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Świadectwo Rejestracji Nr 2570/Z
Pozwolenie Nr R/1866

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

Data pierwszego wpisu: 14.09.1992 r.
Data przedłużenia wpisu: 31.05.1999 r.
Data przedłużenia wpisu: 6.08.2004 r. / 23.05.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO