

Charakterystyka produktu leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

GALPENT,
100 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka zawiera 100 mg pentaerytrytylu tetraazotanu (*Pentaerithryli tetranitras*) (w postaci rozcierki laktozowej 33,3%).

Wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania:

Stabilna choroba niedokrwienna serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest podawany doustnie. U dorosłych zaleca się stosowanie dawki 100 mg 1 raz na dobę – rano lub wieczorem. U niektórych pacjentów może być wskazane zwiększenie dawki do 2 razy na dobę po 100 mg.

W aktualnym piśmiennictwie stosowane są dawki 2 do 3 razy na dobę (co 12 do 8 godzin) po 50 – 80 mg, rzadziej 3 razy na dobę po 100 mg.

Ponieważ absorpcja produktu leczniczego i czynnych metabolitów zmniejsza się w obecności pokarmu w jelitach, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego co najmniej pół godziny przed lub 1 godzinę po jedzeniu.

U pacjentów z niewydolnością wątroby, nerek oraz u chorych w wieku podeszłym może zwiększyć się biodostępność pentaerytrytylu tetraazotanu.

Chociaż w istniejącym piśmiennictwie nie ma jednoznacznych danych wskazujących, że u chorych w wieku podeszłym oraz z niewydolnością nerek i wątroby występuje zwiększenie

biodostępności azotanów – zaleca się ostrożność i odpowiednie zmniejszenie dawek indywidualnie dla każdego pacjenta zależnie od zaawansowania niewydolności tych narządów. Należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego (poza występującą bardzo rzadko alergią).

W razie konieczności odstawienia produktu leczniczego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek.

Szczególne grupy pacjentów

U osób w wieku podeszłym oraz u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby lub nerek - wskazane jest rozpoczęcie terapii, jak podaje piśmiennictwo, od dawki 50 mg i zwiększanie dawki pod kontrolą.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Galpent nie należy stosować u pacjentów, u których występuje:

- Nadwrażliwość na pentaerytrytylu tetraazotan lub inne azotany lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- Wstrząs, hipotonia – w tym związana z hipowolemią,
- Zawał serca z niskim ciśnieniem napełniania - szczególnie prawej komory,
- Kardiomiopatia przerostowa zawężająca drogę odpływu lewej komory,
- Zwężenie zastawki mitralnej, zwężenie lewego ujścia tętniczego,
- Tamponada serca,
- Zaciskające zapalenie osierdzia,
- Serce płucne,
- Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, w tym udar mózgu i uraz czaszki,
- Znaczna niedokrwistość,
- Jaskra z wąskim kątem przesączania.

Produktu leczniczego nie stosuje się u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Produktu leczniczego nie stosuje się u dzieci.

U osób przyjmujących pentaerytrytylu tetraazotan i inne azotany bezwzględnie przeciwwskazany jest syldenafil ze względu na występowanie działań niepożądanych, z ciężką redukcją ciśnienia tętniczego, stanowiących zagrożenie życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Jednoczesne stosowanie pentaerytrytylu tetraazotanu i innych leków rozszerzających naczynia, leków beta adrenolitycznych, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE i blokerów receptora AT1, leków diuretycznych, innych leków hipotensyjnych, neuroleptyków i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – może powodować niepożądane nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego z klinicznymi objawami hipotonii. W przypadku konieczności leczenia skojarzonego należy rozpoczynać od małych dawek, stopniowo zwiększanych pod ścisłą kontrolą. Alkohol nasila działanie azotanów zmniejszające ciśnienie tętnicze. Ostrożnie należy stosować u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

Konieczne jest zachowanie ostrożności ze stopniowym zwiększaniem dawki u osób w wieku podeszłym oraz u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby lub nerek – ze względu na mniejszy metabolizm pentaerytrytylu tetraazotanu w czasie pierwszego przejścia wątrobowego, a także zmniejszenie wydalania czynnych metabolitów produktu leczniczego: pentaerytrytylu diazotanu i pentaerytrytylu monoazotanu przez nerki – ze zwiększeniem biodostępności produktu leczniczego i możliwością wystąpienia działań niepożądanych – przede wszystkim hipotonii.

Produkt leczniczy zawiera sacharozę i laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

Jednoczesne podawanie meprohamatu i difenhydraminy z pentaerytrytylu tetraazotanem (ang. PETN) zwiększa znacznie (6 - krotnie) stężenie czynnego metabolitu – pentaerytrytylu monoazotanu.

Pentaerytrytylu tetraazotan stosowany z dihydroergotaminą zwiększa jej stężenie w osoczu – powodując zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie azotanów.

Podczas stosowania pentaerytrytylu tetraazotanu i innych azotanów (z nitrogliceryną podjęzykową włącznie) istnieje bezwzględny zakaz przyjmowania sydenafilu (np. Viagry) i innych inhibitorów 5 – fosfodiesterazy, ze względu na potęgowanie działania azotanów organicznych i innych donorów NO, z ciężkimi następstwami hipotonii (zawał serca, udar

mózgowy, nagły zgon) – zwłaszcza u chorych po zawale serca, udarze, z zaburzeniami rytmu serca.

4.6 Cięża lub laktacja

U kobiet w ciąży i okresie karmienia piersią – bezpieczeństwo stosowania nie zostało określone i dlatego nie jest zalecane stosowanie produktu leczniczego u tych pacjentek.

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

Istnieje możliwość występowania u pacjentów (najczęściej na początku terapii) bólów i zawrotów głowy i hipotonii ortostatycznej, omdleń. U tych pacjentów zalecana jest szczególna ostrożność i kontrola reakcji (po podaniu dawki jednorazowej). Pacjenta należy poinformować, że w przypadku wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu – wskazana kontrola lekarska.

4.8 Działania niepożądane

Galpent jak każdy produkt leczniczy może powodować działania niepożądane.

Częstość ich występowania i nasilenie zależy od rodzaju leku i jego dawki, stanu i wrażliwości pacjenta na azotany oraz leczenia towarzyszącego. Działania niepożądane pentaerytrytylu tetraazotanu są charakterystyczne dla całej grupy azotanów organicznych.

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100 < 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: bóle głowy- zwykle o niewielkim nasileniu, obserwowane w ciągu pierwszych kilku – kilkunastu dni leczenia-występowały u 4,9% - 25% leczonych pacjentów,

Często: zawroty głowy występowały u 0,8 % - 7 % leczonych pacjentów,

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty, bóle brzucha

Zaburzenia serca

Rzadko: odruchowa tachykardia

Zaburzenia skóry

Rzadko: przemijające zaczerwienienie skóry twarzy

Bardzo rzadko: skórne reakcje alergiczne.

Nie znana częstość: trądzik różowaty oraz erythrodermia (złewne zaczerwienienie i zazwyczaj obfite złuszczenie).

Zaburzenia naczyniowe

Często: hipotonia ortostatyczna (nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów po zmianie z pozycji leżącej na stojącą) występowała u 0,8%-2,3% leczonych pacjentów.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego (stwierdzono głównie u chorych z nadciśnieniem tętniczym).

Istnieje możliwość wystąpienia zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego oraz śródgałkowego

Bardzo rzadko: u osób szczególnie wrażliwych, pod wpływem alkoholu, a także po jednoczesnym podawaniu leków rozszerzających naczynia mogą wystąpić epizody niedociśnienia tętniczego z zasłabnięciem bądź omdleniem oraz odruchową bradykardią – głównie po nitroglicerynie.

Zaburzenia krwi

Methemoglobinemię obserwowano wyłącznie po dożylnym podawaniu azotanów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcja nadwrażliwości na azotany

Po zastosowaniu terapeutycznej dawki nitrogliceryny podanej podjęzykowo lub dożylnie obserwowano w początkowym okresie leczenia nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego i zasłabnięcie do utraty przytomności oraz bradykardię, która może prowadzić do zatrzymania czynności serca. Reakcja ta nie była obserwowana po podaniu pentaerytrytylu tetraazotanu.

Zaburzenia ogólne

Często: osłabienie u 0,8% – 2,3 % leczonych pacjentów.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Galpent nie było opisywane. W warunkach eksperymentalnych produkt leczniczy nie wykazywał działania toksycznego w dawce 400 mg/kg, (LD_{50} wynosi > 6 g/kg masy ciała zwierząt). U ludzi stosowano doustnie 600 mg na dobę produktu leczniczego bez objawów przedawkowania.

Objawy ewentualnego przedawkowania produktu leczniczego są podobne do obserwowanych po podaniu nitrogliceryny. Stopień nasilenia objawów klinicznych przedawkowania zależy od dawki produktu leczniczego, leków jednocześnie podawanych oraz stanu pacjenta: niewydolności serca, ostrych zespołów wieńcowych, a zwłaszcza zawału z obniżonym ciśnieniem napływu do lewej komory.

Leczenie łagodnych postaci przedawkowania jest objawowe. Hipotonię daje się zwykle opanować ułożeniem chorego na plecach z uniesieniem nóg powyżej klatki piersiowej, a w przypadku braku szybkiej poprawy - wlewem dożylnym płynów infuzyjnych. Wskazane jest podawanie tlenu. W przypadku bradykardii z reguły stosuje się 1 mg atropiny podawanej dożylnie.

Leczenie ciężkich postaci przedawkowania azotanów wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii z monitorowaniem stanu pacjenta.

U chorych z methemoglobinemią: należy stosować tlen, a gdy stężenie methemoglobiny przekracza 30% (u pacjentów z chorobą układu krążenia lub niedokrwistością – w wywiadzie), istnieją wskazania do podania 1 % roztworu błękitu metylenowego w dawce 1 do 2 mg/kg masy ciała w ciągu ponad 5 min.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki rozszerzające naczynia krwionośne stosowane w chorobach serca. Nitraty.

Kod ATC: C 01 DA 05

Pentaerytrytylu tetraazotan (ang. PETN) należy do grupy organicznych azotanów.

Azotany organiczne są syntetycznymi estrami kwasu azotowego, a PETN jest związkiem o nazwie chemicznej diazotan 2,2 – bis [(nitrooksy) metylo] – 1,3 – propandiolu.

PETN podobnie jak inne organiczne azotany jest prolekiem, którego mechanizm działania polega na uwalnianiu w obecności hydrolaz i glutationu (donora grup tiolowych - SH) w środowisku wielu komórek (przede wszystkim mięśni gładkich naczyń, śródbłónka naczyniowego i płytek krwi), wolnego rodnika tlenu azotu (NO). Azotany organiczne należą do grupy donorów NO. Jak się niedawno okazało NO jest aktywną cząsteczką związku powstającego w śródbłónku o silnym działaniu naczyniorozkurczowym (EDRF). Tlenek azotu w komórkach mięśni gładkich stymuluje rozpuszczalną cyklazę guanylową (sGC), która zwiększa w komórce stężenie wtórnego przekąźnika – cyklicznego 3'5' guanozynomonofosforanu (cGMP). Ta cząsteczka aktywuje zależną od cGMP kinazę białkową, która fosforyluje białka biorące udział w regulacji stężenia Ca^{2+} w komórkach mięśni gładkich. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} powoduje rozkurcz

komórek mięśni gładkich. Azotany w chorobie wieńcowej działają na drodze zmniejszenia zapotrzebowania tlenowego mięśnia sercowego i poprawie dystrybucji w krążeniu wieńcowym.

Główną właściwością azotanów jest rozszerzanie naczyń, występujące najsilniej w obrębie pojemnościowego układu żylnego, dużych tętnic wieńcowych podwiesrdziowych i arterioli powyżej 100 μm . Pozwala to na redystrybucję krwi do krążenia obocznego (kolaterali) strefy niedokrwionej i poprawę ukrwienia w obszarze podwiesrdziowym, a także zapobieganie i usuwanie skurczów tętnic wieńcowych spontanicznych oraz występujących w ekscentrycznych zwężeniach tętnic. Azotany nie powodują zespołu podkradania wieńcowego.

Z bogatego piśmiennictwa eksperymentalnego i klinicznego dotyczącego tolerancji azotanów wynika, że PETN jest jedynym donorem z grupy organicznych azotanów nie powodującym zwiększenia reaktywnych form tlenu w trakcie metabolizmu w komórkach naczyń i nie wywołującym tolerancji.

Przyczyna braku tolerancji podczas długotrwałego stosowania PETN jest złożona i nie wyjaśniona do końca. Uważa się, że istota zjawiska wynika z przemian w komórce aktywnych metabolitów PETN. Działanie antyoksydacyjne i przeciwmiażdżycowe PETN jest związane ze zwiększeniem stężenia w komórkach śródbłonna ferrytyny – białka o właściwościach przeciwutleniających oraz zwiększenie ekspresji hemooksygenazy – 1, która chroni komórkę przed cytotoksycznym działaniem reaktywnych form tlenu (ROS).

Pentaerytrytylu tetraazotan jest wskazany w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca w celu zapobiegania dławicowym bólom wysiłkowym oraz skurczom tętnic wieńcowych. Jest stosowany u stabilnych chorych po zawale serca. Amerykańskie towarzystwa kardiologiczne: American College of Cardiology i American Heart Association zalecają stosowanie azotanów organicznych (w klasie IB), w celu zmniejszenia objawów choroby, gdy leki beta adrenolityczne są przeciwwskazane, powodują istotne objawy uboczne, lub w skojarzeniu, jeśli same leki beta adrenolityczne nie są dostatecznie skuteczne.

W trakcie długotrwałego leczenia u pacjentów z objawami choroby niedokrwiennej serca stwierdzano znaczące zmniejszenie liczby bólów wieńcowych i zużycia nitrogliceryny.

Pentaerytrytylu tetraazotan nie jest przeznaczony do przerywania bólu wieńcowego – ze względu na niedostatecznie szybką absorpcję po podaniu doustnym.

Pentaerytrytylu tetraazotan może być stosowany w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym (najczęściej z lekami beta adrenolitycznymi lub inhibitorami ACE) – co wymaga ostrożności ze względu na możliwość występowania zmniejszenia ciśnienia krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym pentaerytrytylu triazotan ulega metabolizmowi poprzez mikroflorę jelitową głównie do pentaerytrytylu triazotanu (PETriN), który dzięki właściwościom lipofilnym ulega szybkiemu wchłanianiu jelitowemu w około 60 - 70%. Stężenia PETN i PETriN we krwi nie są mieralne. Wchłonięty pentaerytrytylu triazotan ulega w czasie "pierwszego przejścia wątrobowego" oraz w krwinkach czerwonych dalszym przemianom do pochodnych: diazotanowych - (PEDiN) i monoazotanowych (PEMN), które częściowo po związaniu z kwasem glukuronowym wydzielane są z żółcią do jelit. Wykazano, że w jelitach następuje odszczepienie kwasu glukuronowego, a wolne aktywne diazotanowe i monoazotanowe pochodne podlegają następnie wchłanianiu jelitowemu. To wątrobowo-jelitowe krążenie metabolitów PETN odgrywa bardzo istotną rolę wydłużającą aktywność farmakologiczną produktu leczniczego.

Po jednorazowym podaniu doustnym 100 mg PETN stwierdzono następujące wartości wskaźników farmakokinetycznych: okres półtrwania pentaerytrytylu triazotanu wynosi około 10 minut; pentaerytrytylu diazotan osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) 17,4 ng/ml po czasie (t_{max}) 2,5 godz.; okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 4,2 godziny, a jego AUC_t wynosi 96,7 h·ng/ml.; pentaerytrytylu monoazotan osiąga C_{max} 79,3 ng/ml po t_{max} 7,1 godziny, jego $t_{1/2}$ wynosi 10,4 godziny, a AUC_t wynosi 1064 h mg/ml.

Po podaniu tabletki 80 mg PETN - C_{max} dla pentaerytrytylu diazotanu wynosiło: 9,7ng/ml, po t_{max} : 3 godziny, a $t_{1/2}$: 2,7 godziny, a dla pentaerytrytylu monoazotanu odpowiednio: 41,6 ng/ml, po t_{max} 6,5 godz., gdzie $t_{1/2}$ wynosi 7,7 godziny.

Uwagę zwraca ponad 2-krotne wydłużenie czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia pentaerytrytylu monoazotanu w stosunku do pentaerytrytylu diazotanu.

Krzywa stężenia pentaerytrytylu diazotanu wykazywała drugie maksymalne stężenie po 5 godzinach, które dokumentuje udział krążenia wątrobowego w przedłużaniu aktywności farmakologicznej produktu leczniczego. Stężenia pentaerytrytylu diazotanu powyżej 2 ng/ml utrzymywały się po podaniu 100 mg PETN około 13 godzin, a stężenia pentaerytrytylu monoazotanu powyżej 20 ng/ml około 24 godzin.

Absorpcja oraz biodostępność zmniejszają się w obecności pokarmu w górnej części przewodu pokarmowego. Dlatego zaleca się przyjmowanie PETN co najmniej 30 minut przed lub 1 godzinę po posiłku. Biodostępność może zwiększać się podczas zaburzonej czynności nerek, w uszkodzeniu wątroby, oraz u osób w podeszłym wieku. Końcowa faza metabolizmu PETN polega na jego ostatecznej denitryfikacji do pentaerytrytylu (PE).

Istnieją racjonalne podstawy do stwierdzenia, że poza pentaerytrytylu triazotanem, także di- i monoazotany wywierają niezależne działanie terapeutyczne jako donory NO.

Stwierdzono, że cząsteczka PETN charakteryzuje się podobną szybkością uwalniania cząsteczek NO do szybkości nitrogliceryny: odpowiednio 62,80 nmol/min i 65,49 nmol/min oraz, że wszystkie metabolity PETN (poza pentaerytrytylem) są aktywne i wykazują zdolność uwalniania NO.

Metabolity PETN są wydalone w moczu, głównie między 8 a 12 godziną od przyjęcia produktu leczniczego. U człowieka w ciągu 24 godzin wydalą się w moczu 20 do 50% przyjętej dawki – z końcowym metabolitem - pentaerytrytylem (PE) oraz pentaerytrytylu monoazotanem. Z kałem wydalone są niewielkie ilości niezresorbowanego PETN, głównego metabolitu pentaerytrytylu (PE) oraz śladowe ilości pentaerytrytylu diazotanu i pentaerytrytylu monoazotanu.

Po podaniu doustnym PETN w postaci tabletki, początek skutków hemodynamicznych następuje po około 20 do 60 minutach, które utrzymują się około 12 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i podostrej pentaerytrytylu tetraazotanu na dwóch rodzajach szczurów i myszy przeprowadzone w dwóch ośrodkach nie wykazały działania toksycznego po podaniu dojelitowym dużych dawek pentaerytrytylu tetraazotanu 5000 – 10 000 ppm.

Określono, że LD₅₀ dla szczurów wynosiło ponad 6 g/kg masy ciała. W ocenie podostrej toksyczności w jednej z grup podawano dawkę dobową 400 mg/kg masy ciała (to jest około 200 razy więcej niż dawka terapeutyczna) nie stwierdzając różnic przeżycia i toksyczności w porównaniu z grupą kontrolną, a wskaźniki biochemiczne i hematologiczne mieściły się w granicach normy.

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzono w ośrodku amerykańskim na szczurach i myszach podając do karmy dawkę dobową 1250 mg/kg do 3000 mg/kg masy ciała – w ciągu 2 lat.

Nie wykazano wpływu produktu leczniczego na przeżycie, ciężar ciała, oraz występowania zmian nowotworowych u myszy i szczurów związanych ze stosowaniem pentaerytrytylu tetraazotanu. Obserwowany u szczurów w warunkach naturalnych gruczolak gruczołu Zymbala, występował rzadko w ciągu 2 letniej obserwacji u szczurów otrzymujących badany lek.

Pentaerytrytylu tetraazotan nie wykazywał aktywności mutagennej w stosunku do komórek szczepów *Salmonella typhimurium* ani aberacji chromosomów komórek jajnika u chińskich chomików.

W dostępnym piśmiennictwie nie określono wpływu produktu leczniczego na płodność, ani bezpieczeństwo dla płodu.

Przedstawione wyniki badań ostrej i przewlekłej toksyczności wykazały, że pentaerytrytylu tetraazotan jest lekiem bezpiecznym, pozbawionym działań toksycznych, rakotwórczych czy mutagennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana, laktoza jednowodna, sacharoza, talk, żelatyna, magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy stosować leku Galpent po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

W tekturowym pudełku znajdują się 3 blistry z folii PVC/Al zawierające po 10 tabletek.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy "Galena",
ul. Krucza 62,
50- 984 Wrocław.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8660

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

05 marca 2001 r / 20 stycznia 2006 / 19 stycznia 2007

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

2008 -06- 0 5

MINISTERSTWO ZDROWIA
Urządzenie Lekowej i Farmacji
00-957 Warszawa
ul. Włodowska 15