CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BACLOFEN POLPHARMA, 10 mg, tabletki
BACLOFEN POLPHARMA, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera odpowiednio 10 mg lub 25 mg baklofenu (*Baclofenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza, odpowiednio 60 mg lub 50 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Baclofen Polpharma 10 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z kreską dzielącą.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Baclofen Polpharma 25 mg: tabletki białe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stany spastyczne występujące w przebiegu:
- stwardnienia rozsianego;
- innych uszkodzeń rdzenia kręgowego (np. guzy rdzenia kręgowego, jamistość rdzenia, choroby neuronów ruchowych, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, urazy rdzenia kręgowego);
- udarów naczyniowych mózgu;
- porażenia mózgowego;
- zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych;
- urazów głowy.

Dzieci i młodzież
Baklofen jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży do 18 lat w leczeniu objawowym stanów spastycznych pochodzenia mózgowego, szczególnie powstałych w wyniku mózgowego porażenia dziecięcego, a także incydentów naczyniowo-mózgowych lub na skutek obecności zmian nowotworowych, lub choroby zwyrodnieniowej mózgu.
Baklofen jest również wskazany w leczeniu objawowym stanów spastycznych mięśni powstałych na skutek infekcji i chorób rdzenia kręgowego, zmian zwyrodnieniowych, urazów, zmian nowotworowych oraz nieznanego pochodzenia jak stwardnienie rozsiane, spastyczne porażenie rdzenia kręgowego, stwardnienie zanikowe boczne, jamistość rdzenia, poprzeczne zapalenie rdzenia, urazowe porażenie lub niedowład kończyn dolnych i kompresja rdzenia kręgowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy ustalać indywidualnie, aby określić najmniejszą skuteczną dawkę nie wywołującą objawów niepożądanych.

Dawkowanie

Dorośli
Przez pierwsze 3 dni 5 mg (½ tabletki 10 mg) 3 razy na dobę,
przez następne 3 dni 10 mg (1 tabletkę 10 mg) 3 razy na dobę,
przez kolejne 3 dni 15 mg ($1^1/_2$ tabletki 10 mg) 3 razy na dobę,
przez kolejne 3 dni 20 mg (2 tabletki 10 mg) 3 razy na dobę.

U większości pacjentów skuteczne działanie występuje po dawce 30 mg do 75 mg na dobę.
Taki sposób dawkowania zapewnia dobrą tolerancję leku.
W razie potrzeby dawkę można bardzo ostrożnie zwiększać.
U pacjentów wymagających większych dawek (75 mg do 100 mg na dobę), można stosować baklofen w postaci tabletek 25 mg.
Nie należy stosować dawki większej niż 100 mg na dobę.
Czas leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta.
Nie należy nagle przerywać leczenia baklofenem z uwagi na możliwość wystąpienia omamów i zaostrzenia stanów spastycznych.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku dawkę leku należy zwiększać ze szczególną ostrożnością, z uwagi na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież w wieku do 18 lat
Leczenie należy rozpocząć od bardzo niskiej dawki (co odpowiada około 0,3 mg/kg mc. na dobę), w 2-4 dawkach podzielonych (najlepiej w 4 dawkach podzielonych).
Dawkę należy zwiększać ostrożnie w odstępach około jednego tygodnia, aż do osiągnięcia oczekiwanego rezultatu terapii u dziecka.
Zazwyczaj stosowana dawka dobowa podtrzymująca terapię wynosi od 0,75 do 2 mg/kg masy ciała.
Maksymalna dawka dobowa nie powinna przekraczać 40 mg u dzieci poniżej 8. roku życia. U dzieci powyżej 8. roku życia maksymalna dawka dobowa wynosi 60 mg.
Baklofenu w postaci tabletek nie należy stosować u dzieci o masie ciała poniżej 33 kilogramów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U tych pacjentów, a także u pacjentów poddawanych dializie, zalecane dawki produktu leczniczego należy zmniejszyć do 5 mg na dobę.

Sposób podawania
Produkt należy przyjmować w czasie posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego: Leczenie produktem Baclofen Polpharma może spowodować zaostrzenie porfirii, stwierdzonej w wywiadzie choroby alkoholowej, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń psychotycznych, schizofrenii, zaburzeń depresyjnych lub maniakalnych, stanów splątania lub choroby Parkinsona. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tymi zaburzeniami i ściśle ich nadzorować.

U pacjentów leczonych baklofenem notowano przypadki samobójstw i zdarzeń związanych z samobójstwem. W większości przypadków u pacjentów tych występowały dodatkowe czynniki ryzyka związane ze zwiększonym ryzykiem popełnienia samobójstwa, w tym zaburzenia spożycia alkoholu, depresja i (lub) wcześniejsze próby samobójcze. Wraz z farmakoterapią należy prowadzić

ścisły nadzór nad pacjentami z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uczulić, że konieczna jest obserwacja, czy nie pogarsza się stan kliniczny, pojawiają zachowania lub myśli samobójcze albo nietypowe zmiany zachowania, i w razie wystąpienia tych objawów, niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną.

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania i uzależnienia związane ze stosowaniem baklofenu. Należy zachować ostrożność u pacjentów nadużywających substancji psychoaktywnych w przeszłości i obserwować, czy nie występują u nich objawy niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od baklofenu, np. zwiększanie dawki, aktywne poszukiwanie leku, rozwój tolerancji.

Nagłe odstawienie: Produkt leczniczy należy zawsze (jeśli nie występują ciężkie działania niepożądane) odstawiać powoli, stopniowo zmniejszając dawkę w ciągu około 1-2 tygodni. Po nagłym odstawieniu produktu Baclofen Polpharma, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu, notowano stany lękowe i stany splątania, majaczenie, omamy, zaburzenia psychotyczne, manię lub paranoję, drgawki (stan padaczkowy), dyskinezę, tachykardię, hipertermię, rabdomiolizę i przemijające nasilenie spastyczności w wyniku efektu z odbicia.

Zaburzenia czynności nerek: Baklofen wydalany jest z moczem, głównie w postaci niezmienionej. Baklofen należy stosować ostrożnie u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, a u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek można go podawać wyłącznie wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.2). U pacjentów z osłabioną czynnością nerek przyjmujących baklofen doustnie w dawkach powyżej 5 mg na dobę obserwowano neurologiczne przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania, w tym objawy kliniczne toksycznej encefalopatii (np. splątanie, dezorientację, senność i obniżony poziom świadomości). Pacjentów z osłabioną czynnością nerek należy uważnie obserwować w celu natychmiastowego rozpoznania objawów toksyczności.

Szczególna ostrożność jest konieczna podczas stosowania baklofenu z substancjami lub produktami leczniczymi, które mogą mieć znaczny wpływ na czynność nerek. Czynność nerek należy uważnie kontrolować i stosownie zmodyfikować dobową dawkę baklofenu w celu uniknięcia jego toksyczności.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku (zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych).

Pacjenci z padaczką wymagający równoczesnego leczenia baklofenem powinni pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną i EEG, ponieważ obserwowano zmniejszenie skuteczności leków przeciwdrgawkowych i zmiany w zapisie EEG.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia baklofenem pacjentów, u których utrzymanie pionowej pozycji ciała i równowagi lub zwiększenie zakresu ruchów uzależnione jest od wzmożonego napięcia mięśni.

Baclofen Polpharma należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów leczonych lekami obniżającymi ciśnienie krwi (możliwość wystąpienia interakcji).

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z udarem mózgowym, zaburzeniami układu oddechowego, zaburzeniami czynności wątroby.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym napięciem zwieracza pęcherza moczowego (może wystąpić zatrzymanie moczu).
U niektórych pacjentów leczonych baklofenem obserwowano zwiększenie aktywności AspAT, fosfatazy alkalicznej i zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. Wskazane jest wykonanie badań laboratoryjnych, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i z cukrzycą.

Stosowanie u dzieci

Istnieją bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania baklofenu u dzieci poniżej 1. roku życia.
Stosowanie baklofenu u tej grupy pacjentów powinno opierać się po indywidualnym rozważeniu korzyści i ryzyka terapii.

Produkt leczniczy zawiera laktozę
Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Baklofen stosowany równocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy lub z alkoholem, nasila ich działanie uspokajające.

Baklofen może nasilić nadczynność ruchową u pacjentów stosujących równocześnie sole litu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać działanie baklofenu i zmniejszyć w znacznym stopniu napięcie mięśniowe.

Baklofen nasila działanie leków obniżających ciśnienie krwi (może powodować konieczność zmiany dawkowania).

Leki, które mogą spowodować niewydolność nerek (np. ibuprofen), opóźniają wydalanie baklofenu, co jest przyczyną wystąpienia działań toksycznych.

W przypadku równoczesnego zastosowania baklofenu u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych preparatami lewodopy z karbidopą, mogą wystąpić stany splątania, omamy i pobudzenie.

Baklofen przedłuża analgezję wywołaną przez fentanyl.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach na szczurach, którym podawano baklofen w dawce około 13-krotnie większej niż zalecana maksymalna dawka dla ludzi, częściej występowała przepuklina pępkowa u płodów.
Nie obserwowano działania teratogennego u myszy i królików, ale opisano zmniejszenie masy płodu i zaburzenia kostnienia szkieletu płodów myszy, które otrzymywały baklofen w dawkach dobowych 17- lub 34-krotnie większych od dawek stosowanych u ludzi.
W innych badaniach przeprowadzonych u samic szczurów, które otrzymywały baklofen przez 2 lata, obserwowano zależne od dawki zmiany w obrębie jajników.
Baklofen przenika przez łożysko.

<u>Ciąża</u>
Brak kontrolowanych badań z zastosowaniem leku u kobiet w ciąży.

Produkt Baclofen Polpharma może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, jeśli, zdaniem lekarza, korzyści wynikające z leczenia matki przewyższają ewentualne ryzyko dla płodu.

<u>Karmienie piersią</u>
Baklofen przenika do mleka kobiecego.
Nie zaleca się karmienia piersią w czasie przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Baklofen może działać uspokajająco i osłabiać koncentrację.
Pacjenci w trakcie leczenia nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, a także wykonywać innych niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej podczas szybkiego zwiększania dawki lub zastosowania dużych dawek baklofenu, a także u pacjentów w podeszłym wieku.
Są one najczęściej przemijające i ustępują po zmniejszeniu dawki. Ciężkie objawy niepożądane powodują konieczność odstawienia leku.
Po zastosowaniu baklofenu obserwowano następujące objawy niepożądane, które podane są według poniższej częstości występowania:
bardzo często (≥1/10);
często (≥1/100 do <1/10);
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100);
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000);
bardzo rzadko (<1/10 000);
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	splątanie
Często	bezsenność, dezorientacja
Rzadko	euforia, pobudzenie, depresja, omamy, koszmary nocne, obniżenie progu drgawkowego i zwiększenie liczby napadów drgawkowych, szczególnie u pacjentów z padaczką
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	uspokojenie, senność
Często	depresja oddechowa, uczucie pustki w głowie, bóle głowy, zawroty głowy, ataksja
Rzadko	parestezje, upośledzenie mowy
Nieznana	zespół bezdechu sennego*
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, zaburzenia akomodacji, oczopląs
Zaburzenia serca	
Rzadko	zmniejszenie pojemności minutowej serca, uczucie duszności, kołatanie serca, bóle w klatce piersiowej
Zaburzenia naczyniowe	
Często	obniżenie ciśnienia krwi
Rzadko	omdlenia, obrzęk kostek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	zahamowanie oddechu
Częstość nieznana	uczucie zatkania nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	suchość w ustach, zaburzenia smaku, jadłowstręt, odruchy wymiotne, wymioty, zaparcia, biegunka
Rzadko	bóle brzucha
Częstość nieznana	dodatni wynik badania na krew utajoną w kale

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka, nadmierna potliwość
Częstość nieznana	świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśni, drżenie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	wielomocz, mimowolne oddawanie moczu, bolesne oddawanie moczu
Rzadko	zatrzymanie moczu, moczenie nocne, krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko	zaburzenia wytrysku, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	osłabienie, zmęczenie, wyczerpanie, hipotermia

* Obserwowano przypadki zespołu ośrodkowego bezdechu sennego występującego w związku z podawaniem baklofenu w dużych dawkach (≥100 mg) u pacjentów uzależnionych od alkoholu.

U niektórych pacjentów obserwowano nasilenie stanów spastycznych (paradoksalna reakcja na lek).

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
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu występują następujące objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego: senność, utrata świadomości, śpiączka, zahamowanie oddechu.
Mogą także wystąpić: splątanie, omamy, pobudzenie, drgawki, nieprawidłowy elektroencefalogram (stłumienie wyładowań i fale trójfazowe), zaburzenia akomodacji, osłabienie odruchu źrenic; uogólniona hipotonia mięśni, mioklonia, osłabienie lub brak odruchów, drgawki, rozszerzenie naczyń obwodowych, niedociśnienie lub nadciśnienie, bradykardia lub tachykardia albo arytmia serca; obniżenie temperatury ciała; nudności, wymioty, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, AspAT i AP, rabdomioliza.

Leczenie przedawkowania:
Brak swoistej odtrutki.
Należy jak najszybciej sprowokować wymioty lub wykonać płukanie żołądka oraz podać węgiel aktywny.
Pacjenci w stanie śpiączki przed płukaniem żołądka powinni być intubowani.
Jeśli konieczne, należy podać sole przeczyszczające.

U pacjentów z zatrzymaniem oddechu należy zastosować sztuczne oddychanie a także leczenie podtrzymujące krążenie.
Według niektórych danych z piśmiennictwa, fizostygmina podana dożylnie w lżejszych zatruciach (1-2 mg podane w czasie 5-10 minut) likwiduje działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie senność i zahamowanie oddechu. W razie braku poprawy po pierwszej dawce, kolejną dawkę fizostygminy można podać po 30-60 minutach.
Należy również podawać płyny jednocześnie z lekami moczopędnymi, aby zwiększyć wydalanie baklofenu z moczem.
Jeśli występują drgawki, można bardzo ostrożnie zastosować dożylnie diazepam.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające ośrodkowo, kod ATC: M03BX01

Baklofen zmniejsza nadmierne napięcie mięśni szkieletowych spowodowane uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Równocześnie i w równym stopniu hamuje odruchy skórne i napięcie mięśni, ale tylko w niewielkim stopniu obniża amplitudę odruchów ścięgnistych.
Mechanizm tego działania polega prawdopodobnie na hiperpolaryzacji wstępujących nerwów i hamowaniu odruchów zarówno mono- jak i polisynaptycznych na poziomie rdzenia kręgowego.
W badaniach na zwierzętach baklofen przyspieszał metabolizm dopaminy, ale u ludzi stężenie octanu 5-hydroksyindolu lub metabolitów dopaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym nie zmieniało się pod wpływem baklofenu.
Ponieważ baklofen stosowany w dużych dawkach może powodować zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, sugeruje się, że lek może również działać na ośrodki leżące powyżej rdzenia kręgowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Baklofen wchłania się szybko i prawie całkowicie z przewodu pokarmowego.
Stopień wchłaniania zmniejsza się po zastosowaniu większych dawek.
Stężenie terapeutyczne wynosi 80-395 ng/ml.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że baklofen rozmieszcza się w wielu tkankach; tylko niewielka ilość przenika barierę krew-mózg.
U pacjentów stężenie maksymalne C_{max} (500-600 ng/ml) osiągane jest po 2-3 godzinach od chwili zastosowania, a stężenie powyżej 200 ng/ml utrzymuje się przez 8 godzin.

Dystrybucja
Baklofen przenika przez barierę łożyskową.
Minimalna ilość przenika do mleka kobiecego.
Około 30% baklofenu wiąże się z białkami surowicy krwi.

Metabolizm
Około 15% przyjętej dawki ulega przemianie w wątrobie, w przebiegu dezaminacji.

Eliminacja
Okres półtrwania wynosi od 2,5 do 4 godzin.
Baklofen wydalany jest z moczem w 70-80%, w postaci niezmienionej lub metabolitów. Reszta wydalana jest z kałem.
Po doustnym zastosowaniu lek jest prawie całkowicie wydalany w ciągu 72 godz.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badanie toksyczności ostrej (doustnej) przeprowadzono na myszach i szczurach (samice). Baklofen powodował zwiotczenie mięśni i zanik reaktywności na bodźce zewnętrzne. Śmierć zwierząt następowała w ciągu 2 do 3 godzin po podaniu. LD_{50} dla samic szczurów po podaniu doustnym wynosiła 251 mg/kg mc., dla samic myszy 130 mg/kg mc.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym
Baklofen podawany szczurom *per os* w dawkach 12,5 mg/kg mc. i 25,1 mg/kg mc. w ciągu 6 tygodni hamował przyrost masy ciała oraz powodował spadek masy narządów wewnętrznych (wątroby i nerek).
W badaniach histopatologicznych nie stwierdzono zmian patomorfologicznych w wątrobie, sercu, nerkach i płucach.
Baklofen podawany myszom *per os* w dawkach 6,5 mg/kg mc. i 13 mg/kg mc. zmniejszał koordynację ruchową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza
Skrobia ziemniaczana
Żelatyna
Talk
Magnezu stearynian
Etyloceluloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy (HDPE) z wieczkiem polietylenowym (LDPE) z pierścieniem zabezpieczającym, w tekturowym pudełku.
50 lub 100 tabletek w pojemniku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA

ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: Pozwolenie nr R/0337
25 mg: Pozwolenie nr R/0338

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.1977 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:
10 mg: 09.07.2013 r.
25 mg: 10.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.02.2020 r.

Tekst Charakterystyki zgodny z zawiadomieniem URPL z dn. 19.02.2020 r.