

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIABREZIDE, 80 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 80 mg gliklazylu (*Gliclazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 33 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, okrągłe tabletki z rowkiem ułatwiającym podział.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna) u osób dorosłych, kiedy przestrzeganie diety, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Oczekiwane stężenie glukozy we krwi i dawkowanie produktu leczniczego Diabrezide należy dobierać indywidualnie, w zależności od zaawansowania cukrzycy.

Dorośli:

Zwykle początkowa dawka wynosi 40 do 80 mg na dobę (pół do jednej tabletki na dobę), przed śniadaniem.

Jeśli to konieczne, dawkę można zwiększać o 40 do 80 mg co 7 do 14 dni, aż do osiągnięcia zadowalającej kontroli metabolicznej.

Maksymalna dawka wynosi 320 mg/dzień.

Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 80 do 160 mg w dwóch dawkach podzielonych (przed śniadaniem i przed kolacją).

Można stosować większe dawki (do 320 mg/dzień), chociaż nie wykazano, by zwiększenie dawki powyżej 160 mg/dzień prowadziło do poprawy kontroli glikemii.

Osoby w podeszłym wieku:

Zwykle początkowa dawka wynosi 40 mg (pół tabletki) przed śniadaniem, z możliwością zwiększenia dawki o 40 mg co 7 do 14 dni.

Należy ostrożnie stosować dawki powyżej 160 mg/dzień, szczególnie w razie zaburzeń czynności nerek.

Dzieci:

Produktu leczniczego Diabrezide nie należy stosować u dzieci.

Gliklazyd nie jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 1.

Tabletki Diabrezide należy połykać bez rozgryzania, popijając wodą, najlepiej 30 minut przed posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na gliklazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, oraz na inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy;
- cukrzyca typu 1;
- stan przedśpiączkowy lub śpiączka cukrzycowa;
- ketoza i kwasica cukrzycowa;
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby: w tych przypadkach zaleca się zastosowanie insuliny;
- leczenie mikonazolem (patrz punkt 4.5);
- okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Hipoglikemia

Z uwagi na ryzyko hipoglikemii, doustne leki hipoglikemizujące można stosować jedynie u pacjentów odżywiających się regularnie i prawidłowo. Hipoglikemia częściej pojawia się podczas stosowania diet niskokalorycznych, w następstwie długotrwałego lub forsownego wysiłku fizycznego, picia alkoholu lub w przypadku, gdy zastosowano leczenie skojarzone lekami przeciwcukrzycowymi.

Hipoglikemia może wystąpić w następstwie stosowania pochodnych sulfonilomocznika (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki hipoglikemii mogą wymagać leczenia szpitalnego i podawania roztworu glukozy dożylnie.

Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, należy indywidualnie ustalać sposób leczenia oraz odpowiednią dawkę. Pacjenta należy poinformować o objawach hipoglikemii oraz o tym jak ich uniknąć.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia hipoglikemii:

- brak współpracy ze strony pacjenta;
- zastosowanie leku u osób, u których właściwe stężenie glukozy w surowicy utrzymywane jest tylko za pomocą diety;
- niedożywienie, nieregularne pory spożywania posiłków, opuszczanie posiłków, okresy poszczenia lub zmiany w diecie;
- długotrwałe nudności i wymioty;
- niewłaściwie dobrana dawka lub przedawkowanie;
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a podażą węglowodanów;
- niewydolność nerek;
- ciężka niewydolność wątroby;
- niektóre zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia czynności tarczycy, niedoczynność przysadki oraz niewydolność nadnerczy;
- przedawkowanie gliklazydu;
- równoczesne podawanie innych leków wpływających na glikemię (patrz punkt 4.5).

Niewydolność nerek i wątroby: farmakokinetyka i (lub) farmakodynamika gliklazydu może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek.

U tych pacjentów hipoglikemia może się przedłużać, co może wymagać specjalnego postępowania.

#### *Informowanie pacjenta*

Ryzyko hipoglikemii, objawy, leczenie i czynniki predysponujące do jej wystąpienia, należy wyjaśnić pacjentowi oraz członkom jego rodziny.

Pacjent powinien być poinformowany o istotnej roli, jaką spełniają zalecenia dietetyczne, regularne uprawianie ćwiczeń oraz systematyczne oznaczanie stężenia glukozy we krwi.

### Niewystarczająca kontrola glikemii

Na kontrolę glikemii u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwcukrzycowe mogą mieć wpływ następujące sytuacje: gorączka, uraz, infekcja lub zabieg chirurgiczny. W niektórych przypadkach może być konieczne podanie insuliny.

Skuteczność działania hipoglikemizujących leków przeciwcukrzycowych, w tym gliklazydu, z czasem ulega osłabieniu; może to wynikać ze stopniowego nasilania się cukrzycy lub ze zmniejszenia reakcji na leczenie. Zjawisko to znane jest jako wtórne niepowodzenie terapeutyczne, w odróżnieniu od niepowodzenia pierwotnego, gdy substancja czynna jest nieskuteczna jako leczenie pierwszego rzutu. Przed stwierdzeniem wystąpienia u pacjenta wtórnego niepowodzenia terapeutycznego należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki oraz opracowanie diety.

### Badania laboratoryjne

Do oceny kontroli glikemii zaleca się oznaczanie stężeń glikozylowanej hemoglobiny (lub pomiar glukozy w osoczu na czczo). Użyteczna jest również samokontrola stężenia glukozy we krwi.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Następujące produkty zazwyczaj zwiększają ryzyko hipoglikemii:

#### Równoczesne stosowanie przeciwwskazane:

- Mikonazol (stosowany ogólnie, żel do stosowania w jamie ustnej): nasila działanie hipoglikemizujące z możliwością wywołania objawów hipoglikemii, lub nawet śpiączki.

#### Równoczesne stosowanie niezalecane:

- Fenylobutazon (stosowany ogólnie): nasila działanie hipoglikemizujące sulfonamidów (rozerwanie połączeń z białkami osocza i (lub) zmniejszenie ich wydalania).

Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie innego leku, należy poinformować pacjenta o ryzyku i podkreślić istotną rolę samokontroli.

W razie konieczności należy dostosować dawkę w trakcie i po zakończeniu leczenia lekiem przeciwzapalnym.

- Alkohol: nasila działanie hipoglikemizujące (przez blokowanie reakcji kompensacyjnych), co może prowadzić do wystąpienia śpiączki hipoglikemicznej.

Należy unikać picia alkoholu oraz przyjmowania leków zawierających alkohol.

#### Równoczesne stosowanie z ostrożnością:

Hipoglikemia może wystąpić podczas jednoczesnego przyjmowania następujących leków: inne leki przeciwcukrzycowe (insulina, akarboza, biguanidy), leki blokujące receptory adrenergiczne, flukonazol, inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl, enalapryl), leki blokujące receptory H<sub>2</sub>, inhibitory MAO, sulfonamidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

#### Następujące środki mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi:

##### Równoczesne stosowanie niezalecane:

- Danazol: wpływ diabetogeny danazolu.

Jeżeli zastosowanie tego leku jest konieczne, pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją z kontrolą stężenia glukozy we krwi i w moczu. W razie konieczności należy dostosować dawkę gliklazydu w trakcie i po zakończeniu leczenia danazolem.

##### Równoczesne stosowanie z ostrożnością:

- Chlorpromazyna w dużych dawkach (ponad 100 mg/dobę) zwiększa stężenie glukozy we krwi (obniżenie wydzielania insuliny).

Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi i jeśli to konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

- Glikokortykosteroidy oraz tetrakozaktyd mogą powodować hiperglikemię. Pacjenci otrzymujący kortykosteroidy mogą wymagać zwiększenia dawki leków przeciwcukrzycowych.
- Rytodryna, salbutamol, terbutalina (dożylnie).

Zwiększenie stężenia glukozy następuje w związku z pobudzeniem receptorów beta-2. Należy zwiększyć kontrolę stężenia glukozy we krwi i w moczu. W razie konieczności należy zastosować insulinoterapię.

##### Równoczesne stosowanie po rozważeniu ryzyka:

- leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna). Pochodne sulfonilomocznika mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe. Może być konieczna zmiana leku przeciwzakrzepowego.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma doświadczeń związanych ze stosowaniem gliklazydu u kobiet w ciąży, jednak są dostępne nieliczne dane dotyczące innych pochodnych sulfonylomocznika.

W badaniach na zwierzętach gliklazyd nie wykazywał działania teratogennego.

Przed poczęciem należy uzyskać normoglikemię w celu zmniejszenia niebezpieczeństwa wystąpienia wad wrodzonych u płodu w wyniku niewyrównanej cukrzycy u matki.

Stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących jest niewłaściwe. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży jest insulina.

Zaleca się odstawienie doustnych leków hipoglikemizujących i rozpoczęcie insulinoterapii przed próbą zajścia w ciążę lub niezwłocznie po stwierdzeniu ciąży.

### Karmienie piersią:

Nie ustalono, czy gliklazyd lub jego metabolity przenikają do mleka. Ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia hipoglikemii u dziecka, stosowanie gliklazydu jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i jej objawach oraz o konieczności zachowania ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, zwłaszcza na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane opisano na podstawie doświadczenia ze stosowaniem gliklazydu oraz innych pochodnych sulfonylomocznika. Działania niepożądane przedstawiono uwzględniając klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (*występują często*):

### *Hipoglikemia*

Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika, stosowanie leku Diabrezide może powodować hipoglikemię, zwłaszcza w razie nieregularnego odżywiania się.

Objawy hipoglikemii to: ból głowy, silny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, senność, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, osłabiona koncentracja, zaburzenia świadomości oraz spowolnienie reakcji, depresja, uczucie splątania, zaburzenia widzenia i mowy, otępienie, drżenie, niedowłady, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utarta samokontroli, drgawki, konwulsje, płytki oddech, bradykardia, senność i utrata świadomości, co może prowadzić do śpiączki oraz zgonu. Dodatkowo mogą występować objawy pobudzenia adrenergicznego takie jak: poty, wilgotność skóry, agresja, tachykardia, kołatanie serca, zwiększenie ciśnienia tętniczego, bóle w klatce piersiowej oraz zaburzenia rytmu serca. Zazwyczaj objawy ustępują po podaniu węglowodanów (cukier). Należy jednak pamiętać, że sztuczne substancje słodzące nie wywołują żadnego efektu. Doświadczenia z innymi pochodnymi sulfonilomocznika wskazują, że hipoglikemia może wystąpić ponownie nawet jeśli pomiary początkowo wskazują na skuteczność leczenia. W przypadku ciężkiej lub długotrwałej hipoglikemii, nawet jeśli zostanie okresowo opanowana poprzez spożycie cukru, należy niezwłocznie rozpocząć leczenie lub nawet może być konieczna hospitalizacja.

Inne działania niepożądane:

- Zaburzenia żołądka i jelit (*występują niezbyt często*): ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka oraz zaparcia, których można uniknąć lub zminimalizować przyjmując gliklazyd w trakcie śniadania.

Następujące działania niepożądane są rzadziej obserwowane:

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (*występują rzadko*): wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe (zespół Stevensa – Johnsona i toksyczna rozplywna martwica naskórka).

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego (*występują rzadko*): zmiany w obrazie hematologicznym krwi występują rzadko, mogą one obejmować: niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, granulocytopenię. Zmiany te przemijają po zaprzestaniu leczenia.

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (*występują rzadko*): zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa), zapalenie wątroby (pojedyncze przypadki). Należy przerwać leczenie w przypadku pojawienia się żółtaczki cholestatycznej. Objawy te zazwyczaj przemijają po odstawieniu leku.

- Zaburzenia oka (*występują rzadko*): przemijające zaburzenia widzenia mogą pojawiać się szczególnie na początku leczenia na skutek zmian stężenia glukozy we krwi.

Działania niepożądane grupy leków:

W przypadku stosowania leków należących do grupy pochodnych sulfonylomocznika opisywano następujące działania niepożądane: niedokrwistość, agranulocytozę, niedokrwistość hemolityczną, pancytopenię i alergiczne zapalenie naczyń; obserwowano także przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, a nawet zaburzenia czynności wątroby (np. z zastojem żółci i żółtaczką) oraz zapalenie wątroby, które przemijało po odstawieniu pochodnej sulfonylomocznika lub (w pojedynczych przypadkach) prowadziło do zagrażającej życiu niewydolności wątroby.

#### 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. (22) 49 21 301, faks (22) 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie pochodnych sulfonylomocznika może wywołać hipoglikemię.

Nieznaczne objawy hipoglikemii, bez utraty przytomności i objawów neurologicznych można korygować poprzez podanie węglowodanów, dostosowanie dawki i (lub) zmianę diety.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją aż do momentu, gdy lekarz upewni się, że zagrożenie minęło.

Ciężkie objawy hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami oraz innymi zaburzeniami neurologicznymi należy leczyć w ramach natychmiastowej pomocy medycznej z niezwłoczną hospitalizacją włącznie.

W razie rozpoznania lub podejrzenia śpiączki hipoglikemicznej należy podać pacjentowi szybki wlew dożylny 50 ml hipertonicznego roztworu glukozy (20–30%). Następnie należy podać wlew ciągły roztworu glukozy 10% wystarczający do utrzymania stężenia glukozy we krwi powyżej 1 g/l. Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją i w zależności od późniejszego stanu lekarz zdecyduje, czy dalsza obserwacja jest konieczna. Dializa nie jest skuteczna ze względu na silne wiązanie się gliklazu z białkami osocza.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy, pochodne mocznika,  
kod ATC: A10BB09

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mechanizm działania:

#### Aktywność hipoglikemiczna

Gliklazyd, podobnie jak inne pochodne sulfonylomocznika, powoduje zmniejszenie stężenia glukozy we krwi zarówno u zdrowych ochotników, jak i u osób chorych na cukrzycę insulinoniezależną.

Następuje to przez zwiększenie niedostatecznego wydzielania insuliny oraz zmniejszenie oporności tkanek obwodowych na insulinę.

Wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki, zarówno podstawowe jak i po stymulacji, wzrasta po podaniu gliklazydu w pierwszej oraz drugiej fazie wydzielania.

Działanie pozatrzustkowe polega na przywróceniu wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę poprzez np. zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie, wzrost klirensu glukozy i zwiększenie aktywności syntazy glikogenu w mięśniach szkieletowych.

Nie wydaje się, by wymienione efekty mogły być następstwem działania na liczbę, powinowactwo oraz funkcję receptorów insulinowych.

Działanie hematologiczne

Gliklazyd wykazuje określone działania hematologiczne — powoduje zmniejszenie przylegania i agregacji płytek krwi, zwiększa uwalnianie aktywatorów plazminogenu w komórkach ścian naczyń oraz zmniejsza ilość wolnych rodników, powodując wzrost aktywności dysmutazy nadtlenkowej.

Mikroangiopatia

Dane kliniczne wskazują, że długotrwałe stosowanie gliklazydu może spowalniać rozwój retinopatii cukrzycowej w większym stopniu niż stosowanie innych pochodnych sulfonylomocznika lub diety.

Wchłanianie:

Gliklazyd jest wchłaniany w sposób czynny z przewodu pokarmowego (żołądka i jelit). Szybkość wchłaniania różni się jednak znacznie u różnych osób, które można określić jako wchłaniające wolno lub szybko.

Dystrybucja:

Badania biorównoważności wykonano na 20 zdrowych ochotnikach płci męskiej w wieku  $33 \pm 7$  lat, otrzymujących dawkę 80 mg.

Uzyskano  $C_{\max}$   $2,652 \pm 0,651$  mg/l (osoby badane) i  $2,647 \pm 0,542$  mg/l (wartość odniesienia) oraz  $t_{\max}$  odpowiednio 9 (3-9) godz. i 7,5 (3-12) godz.

Stężenie stacjonarne ustala się po 2 dniach stosowania.

Średni okres półtrwania w osoczu jest równy 10 godz., a objętość dystrybucji wynosi około 25 l.

W niewydolności nerek w przebiegu cukrzycy dochodzi do niewielkiego, nieznamiennego wydłużenia okresu półtrwania w osoczu.

U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma więc zwykle konieczności modyfikacji dawkowania.

**Metabolizm:**

W około 95% gliklazyd jest związany z białkami osocza, głównie z albuminami.

W badaniach na szczurach z użyciem węgla znakowanego radioaktywnie ( $^{14}\text{C}$ ) wykazano, że gliklazyd podawany doustnie bądź dożylnie gromadzi się głównie w wątrobie i nerkach, niewielkie ilości są odkładane w trzustce i nadnerczach oraz śladowe ilości — w ośrodkowym układzie nerwowym.

W żadnych badaniach nie stwierdzono obecności gliklazydu w mleku.

Gliklazyd jest intensywnie metabolizowany przez utlenianie do nieaktywnych metabolitów.

**Eliminacja:**

Mniej niż 20% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Gliklazyd i jego nieaktywne metabolity są wydalane przez nerki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności i genotoksyczności z zastosowaniem powtórzonej dawki wykazały brak istotnego zagrożenia dla ludzi.

Nie przeprowadzono długookresowych badań dotyczących działania rakotwórczego.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano zmian wynikłych z działania teratogennego, natomiast obserwowano niską masę płodów u ciężarnych samic otrzymujących dawkę 25 razy większą niż maksymalna dawka terapeutyczna zalecana u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Karboksymetyloskrobia sodowa

Magnezu stearynian.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Al/PVC+PE+PVDC w tekturowym pudełku.

40 szt. (2 blistry po 20 szt.).

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

Bez specjalnych wymagań, dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Strada Statale 67, Località Granatieri

50018 Scandicci (Florencja)

Włochy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/3599

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.06.1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.01.2014 r.

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

04/2022