

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dolcur, 500 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 500 mikrogramów kolchicyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 59 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała do prawie białej, okrągła, płaska tabletki ze ściętymi krawędziami i wytłoczoną liczbą „0.5” po jednej stronie, o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- leczenie ostrych napadów dny moczanowej,
- profilaktyka ostrych napadów dny moczanowej podczas rozpoczynania leczenia allopurynolem i produktami leczniczymi o działaniu urykozurycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie ostrych napadów dny moczanowej:

Początkowo 1 mg (2 tabletki), a następnie 500 mikrogramów (1 tabletki) po upływie 1 godziny.

Przez następne 12 godzin nie należy przyjmować więcej tabletek. Po upływie 12 godzin, w razie potrzeby, można wznowić leczenie maksymalną dawką 500 mikrogramów (1 tabletki) co 8 godzin do złagodzenia objawów. Cykl leczenia powinien zakończyć się po złagodzeniu objawów lub po przyjęciu w sumie 6 mg (12 tabletek). W trakcie cyklu leczenia nie należy przyjmować więcej niż 6 mg (12 tabletek).

Po ukończeniu cyklu leczenia nie należy rozpoczynać następnego cyklu przez co najmniej 3 dni (72 godziny).

Profilaktyka ostrych napadów dny moczanowej podczas rozpoczynania leczenia allopurynolem i produktami leczniczymi o działaniu urykozurycznym:

500 mikrogramów dwa razy na dobę.

Decyzję o czasie trwania leczenia należy podjąć w oparciu o takie czynniki jak częstość występowania napadów, czas trwania dny moczanowej oraz obecność i wielkość guzków moczanowych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstęp czasu między dawkami. Takich pacjentów należy uważnie kontrolować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych kolchicyny (patrz także punkt 5.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Takich pacjentów należy uważnie kontrolować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych kolchicyny.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby patrz punkt 4.3.

Osoby w podeszłym wieku

Należy stosować z ostrożnością u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zaburzenia składu krwi.

Ciąża.

Karmienie piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują odpowiedniej antykoncepcji.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Nie należy stosować kolchicyny u pacjentów poddawanych hemodializie, ponieważ nie można jej usunąć za pomocą dializy lub transfuzji wymiennej.

Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, przyjmujących inhibitor glikoproteiny P (P-gp) lub silny inhibitor izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kolchicyna jest potencjalnie toksyczna, dlatego ważne jest, aby nie przekraczać dawki przepisanej przez lekarza posiadającego niezbędną wiedzę i doświadczenie.

Kolchicyna ma wąski indeks terapeutyczny. Należy przerwać jej podawanie, jeśli wystąpią objawy toksyczne, takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka.

Kolchicyna może powodować poważne zahamowanie czynności szpiku kostnego (agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia). Zmiany w morfologii krwi mogą być stopniowe lub nagłe. W przypadku niedokrwistości aplastycznej występuje szczególnie wysoka śmiertelność.

Konieczna jest okresowa kontrola obrazu krwi.

U pacjentów, u których wystąpią objawy wskazujące na dyskrację krwinek, takie jak gorączka, zapalenie jamy ustnej, ból gardła, przedłużone krwawienia, siniaki lub zaburzenia skóry, należy natychmiast przerwać leczenie kolchicyną i niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie hematologiczne.

Należy zachować ostrożność w przypadku:

- zaburzenia czynności wątroby lub nerek,

- chorób układu krążenia,
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- u pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych,
- u pacjentów z zaburzeniami morfologii krwi.

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych kolchicyny (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami glikoproteiny P i (lub) umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 zwiększa ekspozycję na kolchicynę, co może prowadzić do wystąpienia toksyczności kolchicyny, w tym przypadków zakończonych zgonem. Jeśli u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby konieczne jest leczenie inhibitorami glikoproteiny P lub umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną (patrz punkt 4.5).

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

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kolchicyna jest substratem zarówno dla izoenzymu CYP3A4, jak i białka transportowego glikoproteiny P. Stężenie kolchicyny we krwi zwiększa się w obecności inhibitorów izoenzymu CYP3A4 lub inhibitorów glikoproteiny P. Zgłaszano występowanie toksyczności, w tym przypadków zakończonych zgonem, podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 lub inhibitorami glikoproteiny P, takimi jak makrolidy (klarytromycyna i erytromycyna), cyklosporyna, ketokonazol, itraconazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV, blokery kanału wapniowego (werapamil i diltiazem) i disulfiram (patrz punkt 4.4).

Kolchicyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby przyjmujących inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna, werapamil lub chinidyna) lub silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (np. rytonawir, atazanawir, indynawir, klarytromycyna, telitromycyna, itraconazol lub ketokonazol) (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, wymagających leczenia inhibitorami glikoproteiny P lub umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami glikoproteiny P i (lub) silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 zaleca się 4-krotne zmniejszenie dawki kolchicyny. Podczas jednoczesnego podawania z umiarkowanymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 zaleca się 2-krotne zmniejszenie dawki kolchicyny.

W tabeli poniżej przedstawiono najbardziej istotne interakcje z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, a także z inhibitorami glikoproteiny P, pochodzące z badań przeprowadzonych *in vivo*:

Pojedyncza dawka 0,6 mg kolchicyny bez lub z:	Liczba osób	% zmiana w parametrach farmakokinetycznych kolchicyny		Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki:
		C _{max}	AUC _{0-t}	
Silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 Klarytromycyna 250 mg dwa razy na dobę przez 7 dni	N = 23	297	339	4-krotne Powtórzenie leczenia ostrego

Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę przez 5 dni	N = 24	190	287	napadu dny moczanowej nie wcześniej niż po upływie 3 dni.
Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę przez 5 dni	N = 18	267	345	
Umiarkowane inhibitory izoenzymu CYP3A4 Werapamil ER 240 mg raz na dobę przez 5 dni	N = 24	130	188	2-krotne
Diltiazem ER 240 mg raz na dobę przez 7 dni	N = 20	129	177	Powtórzenie leczenia ostrego napadu dny moczanowej nie wcześniej niż po upływie 3 dni.
Sok grejpfrutowy 240 ml dwa razy na dobę przez 4 dni	N = 21	93	95	
Silne inhibitory glikoproteiny P Cyklosporyna 100 mg w pojedynczej dawce	N = 23	324	317	4-krotne
				Powtórzenie leczenia ostrego napadu dny moczanowej nie wcześniej niż po upływie 3 dni.

Mając na uwadze charakter tych działań niepożądanych, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania leków, które mogą wpływać na morfologię krwi lub mieć negatywny wpływ na czynność wątroby i (lub) nerek.

Ponadto substancje takie jak cymetydyna i tolbutamid zmniejszają metabolizm kolchicyny i tym samym powodują zwiększenie jej stężeń w osoczu.

Sok grejpfrutowy może zwiększać stężenie kolchicyny. Nie należy zatem spożywać soku grejpfrutowego jednocześnie z kolchicyną.

Zmiana czynności błony śluzowej jelit może powodować odwracalne zaburzenia wchłaniania cyjanokobalaminy (witamina B₁₂).

Jednoczesne stosowanie kolchicyny ze statynami, fibratami, cyklosporyną lub digoksyną zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kolchicyna wykazuje działanie genotoksyczne *in vitro* i *in vivo*. W badaniach na zwierzętach stwierdzono działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Dlatego też przeciwwskazane jest stosowanie kolchicyny w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Karmienie piersią

Kolchicyna przenika do mleka ludzkiego. Dlatego stosowanie kolchicyny jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

U zwierząt podawanie kolchicyny powoduje znaczne zmniejszenie płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu kolchicyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia senności i zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Obserwowano następujące działania niepożądane.

Częstość występowania działań niepożądanych podano zgodnie z następującą klasyfikacją:

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 ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: zahamowanie czynności szpiku kostnego z agranulocytozą, anemią aplastyczną i trombocytopenią.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: zapalenie nerwów obwodowych, neuropatia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

Częstość nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: hepatotoksyczność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: łysienie, wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: miopatia i rabdomioliza.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: uszkodzenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, oligospermia, brak plemników w nasieniu.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kolchicina ma wąski indeks terapeutyczny i jest bardzo toksyczna w przypadku przedawkowania. Do grupy szczególnego ryzyka wystąpienia toksyczności należą osoby z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, chorobami układu pokarmowego lub serca i pacjenci w bardzo podeszłym wieku.

W razie przedawkowania kolchicyny wszystkich pacjentów należy poddać natychmiastowej ocenie medycznej, nawet w przypadku braku wczesnych objawów.

Objawy kliniczne:

Objawy ostrego przedawkowania mogą wystąpić z opóźnieniem (średnio po 3 godzinach): nudności, wymioty, ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, zmniejszenie objętości płynów, zaburzenia elektrolitów, leukocytoza, w ciężkich przypadkach niedociśnienie tętnicze. Druga faza, z zaburzeniami zagrażającymi życiu, występuje w ciągu 24 do 72 godzin po podaniu produktu leczniczego: zaburzenia wielonarządowe, ostra niewydolność nerek, splątanie, śpiączka, narastająca obwodowa neuropatia ruchowa i czuciowa, depresja mięśnia sercowego, pancytopenia, zaburzenia rytmu serca, niewydolność oddechowa, koagulopatia ze zużycia. Zgon jest zazwyczaj wynikiem depresji oddechowej i zapaści sercowo-naczyniowej. Jeśli pacjent przeżyje, powrotowi do zdrowia mogą towarzyszyć leukocytoza z odbicia i odwracalne łysienie, występujące po około 1 tygodniu po pierwszym spożyciu.

Leczenie:

Nie jest dostępne antidotum.

Eliminacja toksyn poprzez płukanie żołądka w ciągu 1 godziny od ostrego zatrucia.

Należy rozważyć podanie doustne węgla aktywnego u osób dorosłych, którzy spożyli ponad 0,1 mg/kg mc. produktu w ciągu 1 godziny od przyjęcia i u dzieci, które spożyły dowolną ilość produktu w ciągu 1 godziny od przyjęcia.

Hemodializa nie jest skuteczna (wysoka pozorna objętość dystrybucji).

Ścisłe monitorowanie kliniczne i biologiczne w warunkach szpitalnych.

Leczenie objawowe i wspomagające: kontrola oddychania, utrzymanie ciśnienia krwi i czynności układu krążenia, wyrównanie zaburzeń równowagi płynów i elektrolitów.

Dawka śmiertelna dla osób dorosłych jest bardzo zróżnicowana (pojedyncza dawka od 7 mg do 65 mg), zazwyczaj jednak wynosi około 20 mg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw dnie moczanowej, niewpływające na metabolizm kwasu moczowego, kod ATC: M04AC01.

Badanie AGREE (ang. *Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation*) było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym porównywano stosowanie małych i dużych dawek kolchicyny. Porównywano schemat przedłużonego podawania dużych dawek kolchicyny (4,8 mg całkowitej dawki w ciągu 6 godzin) z placebo i schematem skróconego podawania małych dawek kolchicyny (1,8 mg całkowitej dawki w ciągu 1 godziny, czyli początkowo 1,2 mg, a następnie 0,6 mg w ciągu 1 godziny). Oba schematy podawania kolchicyny były znacznie bardziej skuteczne niż placebo, z 32,7% odpowiedzi w grupie dużej dawki, 37,8% odpowiedzi w grupie małej dawki i 15,5% odpowiedzi na leczenie w grupie placebo (odpowiednio $p = 0,034$ i $p = 0,005$ w porównaniu z placebo). Wyniki pierwszorzędnego 24-godzinnego punktu końcowego badania wykazały przeważające bezpieczeństwo małych dawek kolchicyny, bez utraty skuteczności, w porównaniu do dużych dawek kolchicyny, w przypadku początku napadu ostrej dny moczanowej (samodzielne podanie w ciągu 12 godzin od wystąpienia napadu dny moczanowej). Wyniki analizy farmakokinetycznej przeprowadzonej w tym badaniu wykazały, że u zdrowych ochotników stężenie kolchicyny w osoczu zmniejszało się istotnie od około 12 godziny po podaniu.

Profilaktyczne podawanie kolchicyny (0,6 mg dwa razy na dobę) w trakcie rozpoczynania leczenia przewlekłego dnaowego zapalenia stawów za pomocą allopurynolu, zmniejsza częstość i nasilenie ostrych napadów i zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia nawracających napadów. W oparciu o dane kliniczne leczenie można kontynuować przez okres do 6 miesięcy. Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w celu dalszej oceny profilaktyki napadów dny moczanowej przez okres do 6 miesięcy, po upływie 6 miesięcy oraz przez długi czas.

Mechanizm działania kolchicyny w leczeniu dny moczanowej nie jest w pełni zrozumiały. Uważa się, że kolchicyna przeciwdziała reakcji zapalnej wywołanej przez kryształy moczanów poprzez zahamowanie migracji granulocytów do strefy objętej procesem zapalnym. Inne właściwości kolchicyny, takie jak oddziaływanie z mikrotubulami, mogą również przyczyniać się do jej działania. Początek działania występuje po około 12 godzinach od podania doustnego, a maksymalne działanie po 1 do 2 dni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kolchicyna wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle po 30 do 120 minut. Końcowy okres półtrwania wynosi od 3 do 10 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 30%. Kolchicyna jest częściowo metabolizowana w wątrobie, a następnie jej część wydalana jest z żółcią. Gromadzi się w leukocytach. Kolchicyna jest wydalana w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów głównie z kałem (80%). 10-20% wydalane jest z moczem.

Zaburzenie czynności nerek

U zdrowych osób kolchicyna jest w znacznym stopniu wydalana z moczem. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek klirens kolchicyny jest zmniejszony. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie całkowity klirens kolchicyny był zmniejszony o 75%.

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę kolchicyny oceniano w badaniach u pacjentów z rodzinną gorączką śródziemnomorską (ang. *Familial Mediterranean Fever*, FMF), z udziałem 5 kobiet i 4 mężczyzn, z (N = 4) i bez (N = 5) zaburzeń czynności nerek. Średni wiek pacjentów wynosił 30 lat (zakres 19-42 lata). U wszystkich 5 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występowała amyloidoza, potwierdzona biopsją; 4 pacjentów było rutynowo hemodializowanych, u 1 pacjenta klirens kreatyniny w surowicy krwi wynosił 15 ml/minutę. Dlatego można było zakwalifikować ich jako pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci otrzymywali 1 mg kolchicyny, z wyjątkiem jednego pacjenta z marskością wątroby, który otrzymywał dawkę 500 mikrogramów. U osób z zaburzeniem czynności nerek obserwowano 4-krotne zmniejszenie klirensu kolchicyny w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek ($0,168 \pm 0,063$ l/h/kg w porównaniu z $0,727 \pm 0,110$ l/h/kg). Końcowy okres półtrwania wynosił $18,8 \pm 1,2$ h u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i $4,4 \pm 1,0$ h u osób z prawidłową czynnością nerek. Objętość dystrybucji była podobna w obu grupach. U pacjenta z marskością wątroby klirens był 10-krotnie mniejszy niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

W jednym z badań testy bakteryjne wykazały, że kolchicyna ma niewielkie działanie mutagenne. Jednakże w dwóch innych testach bakteryjnych i badaniach na *Drosophila melanogaster* nie wykazano działania mutagennego kolchicyny.

Badania wykazały, że kolchicyna indukuje aberracje chromosomalne i mikrojąderekowe i powoduje pewne uszkodzenia DNA.

Działanie teratogenne

Badania na zwierzętach wykazały, że kolchicina ma działanie teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Skrobia preżelowana
Skrobi glikolan sodowy
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry z PVC, z wypychaną powłoką z aluminium.

Wielkości opakowań:

20, 30, 50 lub 100 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22987

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2022 r.

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

18.08.2025 r.