

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Chronada, 200 mg + 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 200 mg soli sodowej siarczanu chondroityny, wytworzonego z chrząstki wołowej, oraz 250 mg chlorowodorku glukozaminy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Twarda kapsułka żelatynowa, rozmiar 1, turkusowa. Zawartość kapsułki: biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chronada jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych u pacjentów, u których występuje ból od umiarkowanego do silnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to 2 kapsułki przyjmowane 3 razy na dobę (1200 mg/dobę siarczanu sodowego chondroityny oraz 1500 mg/dobę chlorowodorku glukozaminy) przez co najmniej 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Chronada nie zaleca się stosować u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań.

Sposób podawania

Kapsułki można przyjmować przed posiłkiem, podczas posiłku lub po jego spożyciu. W przypadku gdy jakikolwiek inny lek wywołał uprzednio podrażnienie żołądka pacjenta, zaleca się przyjmowanie produktu po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Chronada nie podawać pacjentom z alergią na skorupiaki, ponieważ jest z nich pozyskiwana jedna z substancji czynnych (glukozamina).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z nietolerancją glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas leczenia zalecane jest kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz gdy jest to potrzebne, zapotrzebowania na insulinę.

Niewydolność serca i (lub) nerek

Bardzo rzadko (< 1/10 000) u pacjentów, których leczono siarczanem chondroityny, może wystąpić obrzęk i (lub) zatrzymywanie płynów. Wynika to z działania osmotycznego siarczanu chondroityny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji między glukozaminą a chondroityną.

U szczurów, którym podawano siarczan chondroityny w dawkach znacznie większych niż zalecane (50 mg/kg/dobę, co odpowiada dawce 4 000 mg/dobę u ludzi), zaobserwowano małe działanie przeciwzakrzepowe. Należy to wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzakrzepowymi (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, kłopidogrel, ditazol, trifusal i tyklopidyna). Pomimo tego w trakcie stosowania zalecanej dawki siarczanu chondroityny nie zaobserwowano działania przeciwzakrzepowego ani w badaniach klinicznych, ani w trakcie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakologicznym.

Dane dotyczące możliwych interakcji leków z glukozaminą są ograniczone, ale notowano zwiększanie się wartości parametru INR podczas stosowania jej z doustnymi antagonistami witaminy K. Z tego względu pacjentów leczonych doustnymi antagonistami witaminy K należy ściśle kontrolować podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia glukozaminą.

Glukozamina może zwiększyć absorpcję i stężenie tetracykliny w osoczu oraz obniżyć absorpcję penicyliny i chloramfenikolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących przyjmowania siarczanu chondroityny i glukozaminy podczas ciąży. Badania prowadzone na zwierzętach nie są wystarczające do oceny wpływu na ciążę i (lub) rozwój embrionalny, płodowy lub pourodzeniowy. W związku z tym produktu nie zaleca się przyjmować podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy siarczan chondroityny lub glukozamina przenika do mleka matki. W związku z tym oraz w związku z brakiem danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u noworodków produktu nie zaleca się przyjmować podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jeśli wystąpią zawroty głowy lub senność, nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W badaniu GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo z grupą kontrolną poddawaną leczeniu aktywnemu, 317 pacjentów leczono kombinacją siarczanu chondroityny oraz chlorowodorku glukozaminy. Większość występujących działań niepożądanych miało charakter łagodny i przemijający.

Działania niepożądane występujące u co najmniej dwóch pacjentów biorących udział w badaniu, które uważa się za co najmniej prawdopodobnie związane z **połączeniem chondroityny sodu siarczanu oraz glukozaminy chlorowodorku**, wymienione są poniżej według klasyfikacji układów i narządów. W każdej kategorii częstość występowania działania niepożądanego przedstawiono od najcięższych do najmniej ciężkich.

Badanie:

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowy wynik badania moczu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Rzadko: zaburzenia odczuwania smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, niestrawność, gazy jelitowe.

Rzadko: refluks żołądkowo-przełykowy, ból w nadbrzuszu, zaparcia, dyskomfort brzuszny, wzdęcia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: zmęczenie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: skurcze mięśni, bóle kończyn.

Działania niepożądane zawarte w podsumowaniu charakterystyki produktu leczniczego **chondroityny sodu siarczanu** wymienione są poniżej według klasyfikacji układów i narządów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, niestrawność.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: obrzęk, zatrzymywanie płynów.

Działania niepożądane zawarte w podsumowaniu charakterystyki produktu leczniczego **glukozaminy chlorowodorku** wymienione są poniżej według klasyfikacji układów i narządów.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, uderzenia gorąca.

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Częstość nieznana: zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia.

Częstość nieznana: wymioty.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: obrzęk, obrzęk obwodowy, zmęczenie.

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

Dotychczas nie odnotowano przypadków przedawkowania.

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie glukozaminy może spowodować objawy takie jak ból głowy, zawroty głowy, dezorientacja, bóle stawowe, nudności, wymioty i biegunka.

W badaniach klinicznych u jednej na pięć osób, którym dożylnie podano do 30 g glukozaminy, wystąpił ból głowy. Zgłoszono jeden przypadek przedawkowania u 12-letniej dziewczynki, której podano doustnie 28 g chlorowodorku glukozaminy. Wystąpiły u niej bóle stawowe, wymioty i dezorientacja. U pacjentki nastąpiło pełne wyzdrowienie.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie i w razie potrzeby zastosować standardowe pomocnicze zabiegi pierwszej pomocy.

W oparciu o wyniki badań toksyczności ostrej i przewlekłej nawet po dużych dawkach nie oczekuje się wystąpienia objawów zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne swoiste leki przeciwreumatyczne. Kod ATC: M01CX.

Chronada zawiera chondroityny sodu siarczan, polisacharyd z grupy glikozaminoglikanów oraz glukozaminę (w postaci glukozaminy chlorowodorku), naturalnie występujący aminocukier.

Chondroityny sodu siarczan to ważny komponent tkanki chrzęstnej, który wiąże się z białkiem endogennym i tworzy proteoglikany, warunkujące mechaniczne i elastyczne właściwości chrząstki. Działanie terapeutyczne chondroityny sodu siarczanu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów opiera się na wielu różnych czynnikach: przeciwzapalnym [wywołanym przez hamowanie interleukiny-1 β (IL-1 β), metaloproteazy-3 (MMP-3) oraz prostaglandyny E2 (PGE2)]; stymulacji syntezy proteoglikanów i kwasu hialuronowego; oraz hamowaniu enzymów proteolitycznych chrząstki (łącznie z kolagenazą, elastazą, proteoglikanazą, fosfolipazą A₂, N-acetylo-glukozaminidazą, itd.); hamowaniu nuklearnej translokacji czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) biorącego udział w przewlekłych procesach zapalnych.

Glukozamina to substancja endogenna, część składowa łańcucha polisacharydowego substancji międzykomórkowej chrząstki i glikozaminoglikanów mazi stawowej. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że glukozamina pobudza syntezę glikozaminoglikanów i proteoglikanów przez chondrocyty oraz kwasu hialuronowego przez komórki maziówki. Dalsze badania wykazały, że glukozamina może hamować syntezę rodników nadtlenkowych i aktywności enzymu lizosomalnego, jak również enzymów rozkładających chrząstki, takich jak kolagenaza i fosfolipaza A₂.

Badania *in vitro* wykazały, że chondroityny sodu siarczan i glukozamina wspierają rozwój nowych chrząstek poprzez stymulację syntezy zarówno kolagenu, jak i proteoglikanów. Działanie to jest synergiczne, kiedy oba leki podawane są jednocześnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne oszacowały skutki stosowania skojarzonego chondroityny sodu siarczanu i glukozaminy w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów z pozytywnym wynikiem. Wyniki głównych badań klinicznych z jednoczesnym wykorzystaniem obu aktywnych składników przedstawiono poniżej.

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne z udziałem 1583 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego analizowało skuteczność pięciu metod leczenia (500 mg glukozaminy TID, 400 mg chondroityny siarczanu TID, 200 mg celekoksylu raz na dobę, 500 mg glukozaminy + 400 mg chondroityny siarczanu TID oraz placebo) w zakresie zmniejszenia nasilenia bólu po 6 miesiącach leczenia. Wyniki wykazały, że w całej badanej populacji glukozamina (64,0%), chondroityny siarczan (65,4%) lub kombinacja dwóch metod leczenia (66,6%) nie zmniejszyły nasilenia bólu w sposób znaczący w porównaniu do placebo (60%). Brak istotności statystycznej może być uzasadniony tym, że większość pacjentów wyjściowo miało łagodny ból (co sprawiało trudności w wychwyceniu poprawy nasilenia bólu), a także w związku z wysokim współczynnikiem odpowiedzi na placebo (60%) w przeciwieństwie do przewidywanego współczynnika (35%). Niemniej jednak analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem w grupie pacjentów z bólem o umiarkowanym i silnym wykazała, że leczenie skojarzone z siarczanem chondroityny i glukozaminą zmniejszyło nasilenie bólu w sposób znaczący w porównaniu z placebo (79,2% do 54,3%, $p = 0,002$) u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Zaobserwowano znaczne zmniejszenie obrzęku stawów lub wysięku w stawie w grupie leczonej chondroityny siarczanem w porównaniu do placebo ($p = 0,01$).

Dodatkowo, leczenie skojarzone chondroityny siarczanem i glukozaminą przyniosło u pacjentów z bólem umiarkowanym i silnym statystycznie istotną poprawę wyników w porównaniu z placebo kilku drugorzędowych punktów końcowych: ocena bólu i czynności stawów w podskalach formularza WOMAC (ang. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index); ogólny wynik oceny skali WOMAC, zmniejszenie bólu o 50% według skali WOMAC i kryteriów oceny OMERACT-OARSI (zestaw kryteriów odpowiedzi Osteoarthritis Research Society International dla badań klinicznych choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego).

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne oceniło wpływ Chronada w porównaniu do celekoksylu u 606 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów w skali Kellgren-Lawrence II-III oraz bólem umiarkowanym i silnym (>301 w skali WOMAC). W tym badaniu typu non-inferiority ($\Delta = 8$; $\sigma = 26$) pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było średnie zmniejszenie w skali WOMAC w okresie 6 miesięcy od punktu wyjściowego. Drugorzędowy punkt końcowy uwzględniał funkcje i sztywność w skali WOMAC, wizualną skalę analogową w określeniu natężenia bólu, występowanie obrzęku stawów lub wysięku w stawie, spożycie leków doraźnych, kryteria Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) oraz EuroQol-5D. Pomiary przeprowadzone w 6. miesiącu wykazały, że u pacjentów leczonych Chronada nastąpiło 50,1% obniżenie natężenia bólu w skali WOMAC (185,8 (7,4) WPS) w porównaniu do 50,2% (184,7 (7,6) WPS) w grupie leczonej celekoksylem; średnia różnica między tymi dwiema metodami leczenia wynosząca 1.1 w podskali bólu WOMAC jest w granicach wstępnie określonego marginesu równoważności. W obu grupach uzyskano redukcję > 50% występowania obrzęku stawów; podobną redukcję zaobserwowano w stosunku do wysięku w stawie. Pomiary przeprowadzone w 6. miesiącu wykazały, że 79,7% pacjentów z grupy, w której stosowano oba leki, i 79,2% w grupie, w której stosowano celekoksyl, spełniło kryteria OMERACT-OARSI. Nie obserwowano różnic pomiędzy metodami leczenia w pozostałych drugorzędowych punktach końcowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt złożony:

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych tego skojarzenia substancji czynnych.

chondroityny sodu siarczan:

Wchłanianie

Liczne badania wskazują, że dostępność biologiczna chondroityny siarczanu mieści się w zakresie od 15 do 24% dawki podanej doustnie. Chondroityny siarczan stanowi 10% wchłoniętej dawki chondroityny siarczanu, a pozostałe 90% wchłoniętej dawki występuje w formie depolimeryzowanych pochodnych o mniejszej masie cząsteczkowej, co jest zgodne z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie chondroityny siarczanu po podaniu doustnym następuje w ciągu około 4 godzin.

Dystrybucja

85% chondroityny siarczanu i jego depolimeryzowanych pochodnych wiąże się z licznymi białkami osocza w krwi. Objętość dystrybucji chondroityny siarczanu jest względnie mała (około 0,3 l/kg). U ludzi chondroityny siarczan wykazuje powinowactwo do tkanki chrzęstnej. U szczurów, oprócz tkanek stawowych, chondroityny siarczan wykazuje powinowactwo do ściany jelita cienkiego, wątroby, mózgu oraz nerek.

Metabolizm

Co najmniej 90% podanej dawki chondroityny siarczanu jest metabolizowane przez sulfatazy lizosomalne, a następnie depolimeryzowane przez hialuronidazę, β -glukuronidazę i β -N-acetyloheksozaminidazę. Wątroba, nerki oraz inne organy biorą udział w depolimeryzacji siarczanu chondroityny. Nie zaobserwowano żadnych interakcji metabolicznych z innymi lekami. Siarczan chondroityny nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450.

Eliminacja

Klirens ogólnoustrojowy chondroityny siarczanu wynosi 30,5 ml/min lub 0,43 ml/min/kg. Okres półtrwania mieści się w zakresie od 5 do 15 godzin w zależności od protokołu doświadczalnego. Chondroityny siarczan i jego depolimeryzowane pochodne są wydalone głównie przez nerki.

Liniowość lub nieliniowość

Chondroityny siarczan wykazuje model kinetyki pierwszego rzędu dla pojedynczych dawek do 3000 mg. U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego wielokrotne dawki 800 mg nie wpływają na kinetykę chondroityny siarczanu.

Glukozamina:

Chlorowodorek oraz siarczan glukozaminy, sole glukozaminy, wykorzystano w celach terapeutycznych i uznaje się je za proleki: dochodzi do ich całkowitego rozpuszczenia w żołądku, gdzie są przekształcane w wolne zasady glukozaminy i są łatwo dostępne do wchłonięcia w jelicie cienkim.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym około 90% podanego siarczanu glukozaminy zostaje wchłonięte w przewodzie pokarmowym.

Dystrybucja, biotransformacja

Brak jest dostępnych informacji na temat innych parametrów farmakokinetycznych u ludzi, ale były one poddane rozległym badaniom na szczurach i psach z wykorzystaniem glukozaminy znakowanej ^{14}C .

Wolna glukozamina ^{14}C szybko znika z osocza, a jednocześnie radioaktywność węglowa pojawia się w globulinach osocza, w wątrobie i nerkach oraz w tkankach stawowych, gdzie stężenia są większe niż we krwi.

Eliminacja

Około 5% glukozaminy jest wydalone w moczu podczas 48 godzin następujących po doustnym podaniu. Większość glukozaminy podanej doustnie jest metabolizowana w tkankach i wydalana przez oddychanie w postaci CO_2 .

Liniowość lub nieliniowość

Powtarzane dzienne podawanie siarczanu glukozaminy znakowanej ^{14}C dowodzi, że lek osiąga stabilny poziom we krwi trzeciego dnia podawania i nie ulega kumulacji po tym czasie.

Badania z udziałem ludzi

Farmakokinetykę siarczanu glukozaminy znakowanej ^{14}C badano u zdrowych ochotników, mężczyzn, którym podawano pojedynczą dawkę drogą dożylną (*IV.*), domięśniową (*IM.*) oraz doustną. Po podaniu doustnym nie wykryto wolnej glukozaminy w osoczu. Wbudowanie radioaktywności w białka osocza przebiegło zgodnie z wzorcami farmakokinetycznymi podobnymi do tych, które uzyskano po podaniu *IV.* oraz *IM.*, ale jego stężenie w osoczu było niższe niż w przypadku podawania pozajelitowego, prawdopodobnie w związku z efektem pierwszego przejścia w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z wykorzystaniem chondroityny siarcznu i glukozaminy nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, co wynika z następujących dostępnych badań:

- Dla chondroityny siarczanu, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję.
- Dla glukozaminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności.

Wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że glukozamina zmniejsza wydzielanie insuliny i zwiększa oporność na insulinę, prawdopodobnie poprzez hamowanie aktywności glukokinazy w komórkach beta. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu staerynian *Skład kapsułki*: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 90 kapsułek twardych w blistrach z PVC/PVDC-Aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.
Gran Capitán 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chronada, 200 mg + 250 mg, kapsułki, twarde
Numer pozwolenia: 24619

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

15 marca 2018

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

15/05/2024