CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pulmopect Effect, 60 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 60 mg lewodropropizyny (*Levodropropizinum*) oraz 4,05 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Okrągłe, białe, płaskie tabletki ze ściętą krawędzią i średnicą około 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nieproduktywnego (suchego) kaszlu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku od 6 lat i masie ciała powyżej 30 kg:
Jedna tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 3 razy na dobę, w odstępach co najmniej 6 godzin.

Dzieci
Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat i masie ciała poniżej 30 kg.

Maksymalny czas trwania leczenia bez konsultacji lekarskiej wynosi 14 dni.

Leczenie należy kontynuować do czasu ustąpienia kaszlu. Jeśli po 14 dniach leczenia kaszel nadal występuje, zaleca się przerwanie leczenia i zasięgnięcie porady lekarza. Należy pamiętać, że kaszel jest objawem i należy rozpoznać, a następnie leczyć chorobę, która jest jego przyczyną.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Produkt leczniczy Pulmopect Effect należy umieścić w jamie ustnej, gdzie w ciągu około 30 sekund rozpuści się w ślinie, co umożliwi łatwe połknięcie bez konieczności popijania wodą. W razie potrzeby tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej można popić wodą lub rozpuścić w łyżeczce wody przed podaniem. Do rozpuszczenia tabletki należy używać wyłącznie wody, nie używać soku grejpfrutowego ani innych soków owocowych. Dawkę należy przyjąć natychmiast po otwarciu blistra.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie należy stosować produktu leczniczego u osób z obfitą wydzieliną oskrzelową i zaburzeniami czynności rzęsek nabłonka oskrzelowego (zespół Kartagenera, dyskineza rzęsek).

- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Obserwowany brak istotnych zmian profilu farmakokinetycznego lewodropropizyny wraz z wiekiem sugeruje, że modyfikacja dawek czy odstępów między kolejnymi dawkami u osób w podeszłym wieku prawdopodobnie nie jest konieczna. W każdym razie, wobec dowodów na zmiany wrażliwości na wiele leków u osób w podeszłym wieku, w tej grupie pacjentów należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania lewodropropizyny.

Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 35 ml/min).

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie przy jednoczesnym stosowaniu leków uspokajających u szczególnie wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwkaszlowe to leki stosowane objawowo, przeznaczone do stosowania w okresie zanim zostanie rozpoznana przyczyna kaszlu i (lub) zanim zostanie wyleczona choroba powodująca ten kaszel.

Ze względu na brak informacji o wpływie posiłków na wchłanianie produktu leczniczego, zaleca się jego zażywanie między posiłkami.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”

Dzieci
Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 tak i masie ciała poniżej 30 kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania farmakologiczne na zwierzętach wykazały, że lewodropropizyna nie nasila działania substancji wpływających na ośrodkowy układ nerwowy (np. benzodiazepin, alkoholu, fenytoiny, imipraminy). U zwierząt nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego na działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych (takich jak warfaryna) ani na hipoglikemizujące działanie insuliny.
W badaniach farmakologicznych u ludzi produkt leczniczy w połączeniu z benzodiazepinami nie powodował modyfikacji zapisu krzywej EEG. U osób szczególnie wrażliwych należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego zażywania leków uspokajających (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały interakcji z produktami leczniczymi stosowanymi w przypadku chorób oskrzeli i płuc, takimi jak agoniści receptora beta-2-adrenergicznego, metyloksantyny i ich pochodne, kortykosteroidy, antybiotyki, produkty lecznicze regulujące wydzielanie śluzu oraz leki przeciwhistaminowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Badania toksykologiczne przeprowadzone na zwierzętach przy dawce 24 mg/kg wykazały nieznaczne opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu, a u szczurów stwierdzono, że lewodropropizyna przenika przez łożysko, nie wolno jej stosować w czasie ciąży oraz u kobiet, które zamierzają zajść w ciążę.

Karmienie piersią
Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że lek przenika do mleka kobiecego do 8 godzin po przyjęciu, dlatego nie wolno go stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność
Badania nad potencjalnym działaniem teratogennym lewodropropizyny oraz jej wpływem na płodność i rozrodczość, a także badania dotyczące okresu około- i poporodowego nie ujawniły żadnych specyficznych działań toksycznych leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie badano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niemniej jednak w rzadkich przypadkach produkt leczniczy może powodować senność (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy zamierzają prowadzić pojazdy bądź obsługiwać urządzenia mechaniczne i poinformować ich o takiej ewentualności.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenia wynikające z obecności na rynku - w ponad 30 krajach na całym świecie - produktów zawierających lewodropropizynę wskazują, że działania niepożądane występują bardzo rzadko. Opierając się na szacunkowych danych co do liczby pacjentów, którzy stosowali lewodropropizynę (wynikających z ilości sprzedanych opakowań) oraz biorąc pod uwagę liczbę spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych, można wyliczyć, że częstość występowania działań niepożądanych leku jest niższa niż 1:500 000.
W większości przypadków nie są to poważne powikłania, a objawy ustępują po przerwaniu leczenia. Czasem wymagane jest specyficzne leczenie farmakologiczne.

Bardzo rzadko (<1/10 000) występują:
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: pokrzywka, rumień, wysypka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, reakcje skórne. Zgłoszono pojedynczy przypadek epidermolizy ze skutkiem śmiertelnym.

Zaburzenia żołądka i jelit: bóle żołądka, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka.
Zgłoszono dwa pojedyncze przypadki zapalenia języka i aftowe zapalenie jamy ustnej.
Zgłoszono także przypadek cholestatycznego zapalenia wątroby, a także przypadek śpiączki hipoglikemicznej u pacjenta w podeszłym wieku przyjmującego jednocześnie doustne leki hipoglikemizujące.

Zaburzenia ogólne: reakcje alergiczne i anafilaksja, ogólne złe samopoczucie. Zgłaszano pojedyncze przypadki uogólnionego obrzęku, omdleń i osłabienia.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, drżenia, parestezje. Opisano pojedynczy przypadek wystąpienia drgawek kloniczno-tonicznych oraz napadu typu petit mal.

Zaburzenia serca: kołatanie serca, tachykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego. Zgłoszono jeden przypadek opisano zaburzenia rytmu serca w postaci bigeminii przedsionkowej.

Zaburzenia psychiczne: drażliwość, senność, depersonalizacja.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel, obrzęk błony śluzowej układu oddechowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: astenia i osłabienie kończyn dolnych.

Opisano kilka przypadków obrzęku powiek, które w większości można uznać za obrzęk naczynioruchowy, biorąc pod uwagę jednoczesne wystąpienie pokrzywki.

Stwierdzono pojedynczy przypadek rozszerzenia źrenic oraz utratę zdolności widzenia u jednej osoby. W obu przypadkach objawy ustąpiły po odstawieniu leku.

U jednego noworodka opisano senność, obniżenie napięcia mięśni oraz wymioty, co przypisano przedostaniu się do organizmu dziecka lewodropropizyny zażywanej przez karmiącą piersią matkę. Objawy pojawiły się po karmieniu i ustąpiły samoistnie po ominięciu kilku karmień (piersią).

Reakcje niepożądane miały ciężki przebieg tylko sporadycznie. Należą do nich niektóre przypadki reakcji skórnych (pokrzywka, świąd), wspomniany już przypadek zaburzeń rytmu serca, przypadek śpiączki hipoglikemicznej oraz kilka reakcji alergicznych/anafilaktycznych, w postaci obrzęku, duszności, wymiotów i biegunki. Jeden przypadek epidermolizy, który wystąpił u pacjentki w podeszłym wieku leczonej jednocześnie kilkoma lekami, zakończył się zgonem (patrz wyżej).

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

Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych po podaniu pojedynczej dawki do 240 mg oraz do 120 mg, trzy razy na dobę, przez 8 kolejnych dni. Znany jest tylko jeden przypadek przedawkowania, który zdarzył się u trzyletniego dziecka, u którego dawka dobowa przyjętej lewodropropizyny wyniosła 360 mg. U pacjenta wystąpił ból brzucha o umiarkowanym nasileniu i wymioty, które ustąpiły bez dalszych konsekwencji.

W przypadku przedawkowania z ewidentnymi objawami klinicznymi należy natychmiast wdrożyć leczenie objawowe oraz w razie konieczności, zastosować typowe postępowanie doraźne (płukanie żołądka, węgiel aktywny, pozajelitowa podaż płynów, itd.).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w kaszlu i przeziębieniu: inne leki przeciwkaszlowe, kod ATC: R05DB27.

Mechanizm działania
Lewodropropizyna, S(-)3-(4-fenylo-piperazyn-1-ylo)-propano-1,2-diol, jest związkiem otrzymywanym na drodze syntezy stereospecyficznej. Jest to lek cechujący się głównie obwodowym (o punkcie uchwytu w oskrzelach i tchawicy) działaniem przeciwkaszlowym i znoszącym skurcz oskrzeli: u zwierząt stwierdzono także działanie miejscowo znieczulające leku.
W badaniach na zwierzętach, skuteczność działania przeciwkaszlowego podanej doustnie lewodropropizyny okazała się równa lub wyższa niż skuteczność działania dropropizyny i kloperastyny. Efekt działania leków oceniano w przypadku kaszlu wywołanego przez bodźce obwodowe, takie jak drażnienie substancjami chemicznymi, mechaniczne pobudzanie tchawicy oraz stymulacja elektryczna włókien aferentnych nerwu błędnego. Aktywność leku w przypadku kaszlu spowodowanego bodźcami centralnymi, takimi jak elektryczna stymulacja tchawicy u świnki morskiej, jest około dziesięciokrotnie mniejsza od aktywności kodeiny, podczas gdy stosunek siły

działania tych dwóch leków w testach stymulacji obwodowej (z kwasem cytrynowym, wodą amoniakalną, kwasem siarkowym) mieści się w przedziale 0,5-2.

Lewodropropizyna nie działa po podaniu do komór mózgu u zwierząt. Sugeruje to, że u podłoża działania przeciwkaszlowego tego związku leży mechanizm obwodowy, a nie działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Porównanie skuteczności lewodropropizyny i kodeiny podawanych doustnie i w postaci aerozolu, w celu zapobiegania wystąpienia kaszlu indukowanego eksperymentalnie u świnki morskiej, dodatkowo potwierdza obwodowe działanie lewodropropizyny; jak się okazuje, lewodropropizyna jest tak samo lub bardziej skuteczna niż kodeina po podaniu w postaci aerozolu, ale w przypadku podania doustnego jej działanie jest dwukrotnie słabsze od kodeiny.

Jeśli chodzi o mechanizm działania lewodropropizyny u zwierząt, wyczerpanie się neuropeptydów czuciowych powoduje wyraźne zmniejszenie działania przeciwkaszlowego lewodropropizyny, co sugeruje interakcję tego związku z neuropeptydami czuciowymi.
Mechanizm działania przeciwkaszlowego lewodropropizyny polega na hamującym wpływie na włókna C. W szczególności okazało się, że lewodropropizyna wykazuje *in vitro* zdolność hamowania uwalniania z włókien C neuropeptydów związanych z przewodzeniem bodźców czuciowych.
U znieczulonych kotów lek znacząco obniża aktywację włókien C i znosi związane z tym odruchy.

Działanie farmakodynamiczne
Lewodropropizyna wykazuje znacznie mniejszą aktywność niż dropropizyna w opanowywaniu drżenia indukowanego oksotremoryną oraz drgawek indukowanych pentametylenotetrazolem, a także znacznie mniejszy wpływ na spontaniczną ruchliwość u myszy.

Lewodropropizyna nie wypiera naloksonu z receptorów opioidowych w mózgu szczura; nie wpływa modyfikująco na zespół abstynencyjny po odstawieniu morfiny, a przerwanie podawania tego leku nie wywołuje zachowań o typie uzależnienia.

Lewodropropizyna nie powoduje depresji oddechowej ani istotnych objawów sercowo-naczyniowych u zwierząt; nie powoduje również zaparć.

W obrębie drzewa oskrzelowego lewodropropizyna hamuje skurcz oskrzeli wywołany histaminą, serotoniną i bradykininą. Lek nie hamuje natomiast skurczu oskrzeli indukowanego acetylocholiną, wykazując tym samym brak działania antycholinergicznego. W modelach zwierzęcych ED_{50} dla działania znoszącego skurcz oskrzeli jest porównywalne do tej wartości dla działania przeciwkaszlowego.

U zdrowych ochotników dawka 60 mg pozwalała zmniejszyć na okres co najmniej 6 godzin natężenie kaszlu indukowanego aerozolem zawierającym kwas cytrynowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Wiele dowodów eksperymentalnych wskazuje na skuteczność kliniczną lewodropropizyny w hamowaniu kaszlu o różnej etiologii, jak np. kaszel w przebiegu raka płuca, kaszel związany z zakażeniami górnych i dolnych dróg oddechowych czy krztusiec. Działanie przeciwkaszlowe leku w zasadzie jest porównywalne z lekami o działaniu ośrodkowym, w odróżnieniu od których lewodropropizyna posiada lepszy profil tolerancji, głównie w odniesieniu do ośrodkowego działania uspokajającego.

W dawkach terapeutycznych lewodropropizyna nie wpływa u ludzi na kształt krzywej EEG ani na funkcje psychomotoryczne. Nie stwierdzono zmian w zakresie parametrów układu sercowo-naczyniowego u zdrowych ochotników otrzymujących do 240 mg lewodropropizyny.

U ludzi lek nie powoduje depresji oddechowej ani nie zaburza klirensu śluzowo-rzęskowego.
W szczególności, w jednym z ostatnich badań wykazano, że lewodropropizyna nie osłabia ośrodków oddechowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, zarówno w warunkach oddechu spontanicznego jak i w warunkach hiperkapnii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Lewodropropizyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym u ludzi i szybko rozprowadzana po całym organizmie.

Dystrybucja
U ludzi wiązanie z białkami osocza jest niskie (11-14%) i porównywalne z obserwowanym u psów i szczurów.
Okres półtrwania wynosi 1-2 godziny.
Nie ma znaczących zmian w profilu farmakokinetycznym u dzieci, osób w podeszłym wieku oraz w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek.

Metabolizm
U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się istotnych statystycznie różnic w okresie półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dawki pojedynczej (2,1 + 0,4 h) i wielokrotnej (2,0 + 0,2 h), a także C_{max} i AUC. Parametry te nie różniły się od obserwowanych u zdrowych ochotników.
Parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży wskazują, że AUC i $T_{1/2}$ eliminacji (2,16 godziny) mieszczą się w granicach obserwowanych u dorosłych.
Oznacza to, że farmakokinetyka lewodropropizyny u dzieci jest podobna do obserwowanej u dorosłych i osób w podeszłym wieku.

Eliminacja
Produkt jest wydalany głównie z moczem w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów (skoniugowana lewodropropizyna oraz wolna i sprzężona p-hydroksylewodopropizyna). W ciągu 48 godzin wydalane jest z moczem około 35% podanej dawki. Badania dotyczące podawania leku wykazały, że 8-dniowa kuracja (trzy dawki na dobę) nie zmienia profilu wchłaniania i eliminacji leku, co pozwala wykluczyć zjawisko kumulacji i autoindukcji metabolicznej.

Okres półtrwania lewodropropizyny w fazie eliminacji u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek (ClCr 41,60; 20-40; < 20 ml/min) wynosił od 2,41 do 2,50 godziny. Chociaż wartości C_{max} i AUC mają tendencję do zwiększania się w przypadku ciężkiej niewydolności nerek w porównaniu z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek lub u zdrowych osób lub pacjentów w podeszłym wieku, można wykluczyć wystąpienie istotnego wpływu na stopień niewydolności nerek w kinetyce leku, co można potwierdzić brakiem związku CrCl z AUC lub eliminacją $T_{1/2}$.

U pacjentów poddawanych dializie, zarówno hemodializie, jak i ciągłej dializie otrzewnowej, należy zmodyfikować schemat leczenia ze względu na wydłużenie okresu półtrwania leku w fazie eliminacji (eliminacja $T_{1/2}$: 3,36 i 4,56, odpowiednio dla pacjentów poddawanych hemodializie i pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej).

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych u pacjentów z umiarkowaną/ciężką marskością wątroby lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie zaobserwowano różnic w głównych parametrach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby a pacjentami z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Chociaż istnieje tendencja do wyższych wartości farmakokinetycznych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby w porównaniu do zdrowych ochotników, można wykluczyć występowanie istotnego wpływu stopnia niewydolności wątroby na kinetykę leku. Jednakże, biorąc pod uwagę dużą zmienność między pacjentami, należy zachować szczególną ostrożność i dostosować dawkę w przypadku podawania lewodropropizyny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zatrzymaniem płynów i hipoproteinemią. Takie środki ostrożności nie są konieczne w przypadku łagodnej niewydolności wątroby oraz u pacjentów bez powikłań związanych z marskością wątroby.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzono na szczurach, psach i ludziach. Wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie były podobne u 3 badanych gatunków, a biodostępność po podaniu doustnym przekraczała 75%. Odzysk radioaktywności po podaniu doustnym wynosi 93%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność po podaniu doustnym wynosi odpowiednio 886,5 mg/kg, 1287 mg/kg i 2492 mg/kg u szczurów, myszy i świnek morskich. Wskaźnik terapeutyczny u świnek morskich, obliczony jako LD_{50}/ED_{50} po podaniu doustnym, wynosi 16 i 53, zgodnie z eksperymentalnym modelem indukcji kaszlu. Badania toksyczności po wielokrotnych dawkach doustnych (4-26 tygodni) wykazały, że dawką pozbawioną działania toksycznego jest dawka 24 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Kroskarmeloza sodowa
Krospowidon (Typ B)
Sukraloza (E 955)
Środek aromatyzujący o smaku truskawkowym (naturalne substancje aromatyczne, preparaty aromatyczne, maltodekstryna kukurydziana, modyfikowana skrobia kukurydziana woskowa (E 1450))
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu chlorek
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy pakowany w blistry PVC/Aluminium/OPA/Aluminium.
Wielkość opakowania to 20, 30 lub 40 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań,

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO