

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amitriptylinum VP, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 25 mg amitriptyliny chlorowodoru (*Amitriptylini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane brązowo-czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat

Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg do 100 mg/dobę, podawanej na noc jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych. Następnie dawki należy zwiększać stopniowo do uzyskania skuteczności; maksymalna dawka stosowana w leczeniu ambulatoryjnym wynosi 200 mg/dobę. Po uzyskaniu poprawy klinicznej należy stopniowo zmniejszyć ilość podawanego produktu do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej (zwykle 50 mg do 100 mg/dobę). Produkt stosuje się w dawkach podzielonych (2-4 razy na dobę) lub w pojedynczej dawce, podawanej ze względu na działanie uspokajająco-nasenne zwykle w porze wieczornej (50 mg do 100 mg na noc).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów powyżej 65 lat leczenie należy rozpocząć stosując produkt w dawce 25 do 75 mg/dobę. Z uwagi na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, dawki należy zwiększać ostrożnie, pod ścisłą kontrolą lekarską. Efekt leczniczy można uzyskać w tej grupie pacjentów po zastosowaniu dawek o połowę mniejszych od dawek stosowanych w młodszych grupach wiekowych.

Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Jeśli dawka, którą należy zastosować u pacjenta, powoduje konieczność dzielenia tabletek powlekanych, należy rozważyć zastosowanie produktu Amitriptylinum VP 10 mg tabletki powlekane.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa nawrotów choroby zalecany okres leczenia wynosi od trzech do sześciu miesięcy.

Amitriptylinum VP nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 16 lat ze względu na brak dostatecznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na benzodiazepiny.

Świeży zawał serca, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa.
Stan pobudzenia maniakalnego.
Ciężka niewydolność wątroby.
Porfiria.
Stosowanie w trakcie leczenia i w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu przyjmowania inhibitorów MAO.
Okres karmienia piersią.
Wiek poniżej 16 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza. U pacjentów z zespołem afektywnym dwubiegunowym możliwe jest pod wpływem leczenia amitryptyliną nasilenie fazy maniakalnej; u osób ze schizofrenią w wyniku stosowania produktu mogą nasilić się objawy tej choroby; możliwe jest także nasilenie się pod wpływem stosowania produktu objawów paranoidalnych.

Ze względu na działanie cholinolityczne, amitryptylinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego (możliwość nasilenia trudności w oddawaniu moczu), u osób cierpiących na jaskrę z zamkniętym kątem przesączania (możliwość wzrostu ciśnienia śródgałkowego) oraz u pacjentów ze zwolnionym pasażem żołądkowo-jelitowym.

U pacjentów z padaczką podczas stosowania produktu może dojść do nasilenia objawów tej choroby. Stosowanie amitryptyliny w tej grupie pacjentów może wymagać zwiększenia ilości przyjmowanych przez nich leków przeciwpadaczkowych.

W przypadku stosowania dużych dawek produktu możliwe jest wystąpienie zaburzeń rytmu serca, tachykardii oraz znacznego spadku ciśnienia tętniczego krwi. Podobne zaburzenia mogą wystąpić po stosowaniu zwykłych dawek u pacjentów ze schorzeniami serca (patrz również punkt 4.8.).

Amitryptylina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby z uwagi na możliwość kumulacji i wystąpienia objawów przedawkowania.

Działanie amitryptyliny jest silniej wyrażone u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz u pacjentów leczonych hormonami tarczycy, dlatego produkt należy u nich stosować ostrożnie, dostosowując indywidualnie dawki.

U osób, u których ma być wykonany zabieg chirurgiczny, należy odstawić amitryptylinę na kilka dni przed zabiegiem. Jeśli zabieg musi być przeprowadzony nagle, należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu amitryptyliny.

Podczas leczenia amitryptyliną nie zaleca się przeprowadzania terapii elektrowstrząsami, z uwagi na możliwość nasilenia związanych z tą terapią powikłań.

Nagle przerwanie leczenia, zwłaszcza po dłuższym okresie stosowania produktu, może spowodować szereg działań niepożądanych; w celu ich uniknięcia zaleca się stopniowe odstawianie produktu (patrz punkt 4.8.).

Należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć korzyści względem ryzyka w przypadku stosowania amitryptyliny u pacjentów:

- z alkoholizmem (możliwość nasilenia hamowania czynności OUN);
- z zaburzeniami krwi (możliwość nasilenia tych zaburzeń);
- z astmą (możliwość nasilenia astmy);
- z zatrzymaniem moczu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W przypadkach jednoczesnego zastosowania amitryptyliny oraz inhibitorów MAO mogą wystąpić ciężkie powikłania w postaci nadciśnienia, hipertermii oraz drgawek. Zaleca się zachowanie co najmniej dwutygodniowego odstępu czasu między stosowaniem inhibitorów MAO oraz amitryptyliny.

Nie należy stosować amitryptyliny jednocześnie z lekami sympatykomimetycznymi, takimi jak adrenalina, noradrenalina, izoprenalina, efedryna, fenylefryna i fenylpropanolamina.

Ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych, należy zachować ostrożność stosując amitryptylinę jednocześnie z lekami cholinolitycznymi jak również z hormonami tarczycy.

Amitryptylina może osłabiać hipotensyjne działanie leków sympatykolitycznych, takich jak klonidyna czy guanetydyna.

Sedatywne właściwości amitryptyliny mogą się nasilić w przypadku jednoczesnego stosowania leków o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), takich jak: barbiturany, benzodiazepiny, pochodne fenotiazyny, opioidowe leki przeciwbólowe, nieopiodowe leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe oraz alkohol.

Opisywano przypadki wystąpienia stanu majaczeniowego w wyniku jednoczesnego stosowania amitryptyliny i disulfiramu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są metabolizowane w wątrobie przy udziale cytochromu P450 2D6. Leki hamujące aktywność tego układu enzymatycznego (takie jak chinidyna, cymetydyna) oraz leki metabolizowane z jego udziałem (liczne leki przeciwdepresyjne, leki pochodne fenotiazyny, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki przeciwartmyczne klasy 1C, między innymi propafenon i flekainid) mogą zwiększać stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w surowicy. Ze względu na szczególnie długi okres biologicznego półtrwania fluoksetyny oraz jej metabolitów, możliwe jest wystąpienie tego typu interakcji nawet do pięciu tygodni po zaprzestaniu przyjmowania ww. leku.

Środki anestetyczne, stosowane do znieczulenia ogólnego, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (dotyczy to szczególnie zaburzeń rytmu serca oraz spadku ciśnienia tętniczego krwi).

W przypadku planowanego zabiegu operacyjnego wskazane jest odstawienie amitryptyliny na co najmniej cztery dni przed zabiegiem.

Donoszono o występowaniu bardzo wysokiej gorączki w przypadku podawania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z lekami antycholinergicznymi lub z neuroleptykami.

Rytonawir może zwiększać stężenie amitryptyliny w surowicy, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania obu leków jednocześnie.

4.6 Cięża i laktacja

Nie zaleca się stosowania amitryptyliny u kobiet ciężarnych, zwłaszcza w I i III trymestrze, ze względu na brak dostatecznych danych klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania jej w tym okresie. W badaniach na zwierzętach obserwowano działanie teratogenne amitryptyliny jedynie po zastosowaniu dawek znacznie większych od dawek terapeutycznych u człowieka.

Produkt może być stosowany w czasie ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Stężenie amitryptyliny w mleku karmiących piersią kobiet, otrzymujących ją w dawkach 100 mg/dobę, osiągało w przeprowadzonych badaniach wartości zbliżone do stężenia w surowicy. Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że całkowita ilość amitryptyliny, przyjęta z mlekiem przez niemowlę, wynosiłaby około 1% dawki przyjmowanej przez matkę. Ze względu na możliwość wystąpienia u niemowlęcia ciężkich działań niepożądanych oraz brak danych dotyczących wpływu amitryptyliny na niedojrzały układ nerwowy dziecka, stosowanie produktu u matek karmiących piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Amitryptylina wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Stosowana w dawkach terapeutycznych może wywołać senność oraz zaburzenia koncentracji. Z tego względu w czasie leczenia nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania przedstawionych poniżej działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit:

zmniejszone wydzielanie śliny i związane z tym uczucie suchości w jamie ustnej oraz zwiększona skłonność do zmian próchnicznych zębów, zaparcia, niedrożność porażenna jelit, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, ciemne zabarwienie języka, uczucie nieprzyjemnego (metalicznego lub kwaśnego) smaku w ustach, luźne stolce, obrzęk ślinianek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

nadmierne pocenie się, łysienie, wykwity skórne, pokrzywka, fotodermatoza.

Zaburzenia oka:

zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaburzenia widzenia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

trudności w oddawaniu moczu (zwłaszcza u mężczyzn), częste parcie na mocz.

Badania diagnostyczne:

zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy, zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała, zmiany w EEG.

Zaburzenia naczyniowe:

niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia serca:

tachykardia, uczucie kołatania serca, zawał serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

Zaburzenia układu nerwowego:

udar niedokrwienny mózgu, zaburzenia koncentracji, senność, pobudzenie psychoruchowe, uczucie drętwienia, mrowienia oraz parestezje w obrębie kończyn, neuropatia obwodowa, ataksja, drżenie mięśniowe, uogólnione drgawki, śpiączka, ruchy mimowolne i dyskinezy późne, zaburzenia mowy, bóle głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia psychiczne:

splątanie, dezorientacja, omamy, łagodny stan maniakalny, bezsenność, niepokój, stany lękowe, koszmary nocne.

Zaburzenia ucha i błędnika:

szumy uszne.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęk twarzy i języka.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

niewydolność szpiku kostnego objawiająca się agranulocytozą, leukopenią, eozynofilią, małopłytkowością i plamicą krwotoczną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

obrzemie jąder, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, obrzemie piersi i mlekotok u kobiet, osłabienie bądź nasilenie popędu płciowego, impotencja.

Zaburzenia endokrynologiczne:

zaburzenia wydzielania hormonu antydiuretycznego (zespół Schwartz-Barttera).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

niedostateczne lub nadmierne łaknienie.

Działanie grupy produktów leczniczych

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka jest nieznan.

Z uwagi na zachodzące z wiekiem osłabienie czynności układu przywspółczulnego, prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z właściwościami cholinolitycznymi jest większe u osób w podeszłym wieku.

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia amitryptyliną, a także w krótkim czasie po jej odstawieniu (patrz punkt 4.4).

Nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza po dłuższym okresie stosowania produktu, może wywołać objawy odstawienne: bezsenność, drażliwość, nudności, bóle głowy oraz nadmierne pocenie się; w pojedynczych przypadkach obserwowano pojawienie się w pierwszym tygodniu po zaprzestaniu leczenia objawów hipomanii lub manii.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania produktu objawy toksyczności rozwijają się szybko, zwykle w ciągu kilku godzin. Związane są one głównie z właściwościami cholinolitycznymi oraz przeciwhistaminowymi amitryptyliny.

W przebiegu przedawkowania produktu mogą wystąpić objawy zagrażające życiu, takie jak zaburzenia czynności serca i zaburzenia oddychania, jak też utrata przytomności, przemijające omamy wzrokowe, senność, zaburzenia koncentracji, dezorientacja, zastoinowa niewydolność serca, spadek temperatury ciała, rozszerzenie źrenic, zaburzenia ruchów gałki ocznej, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zapalenie wielokorzeniowe, zaburzenia czynności jelit, śpiączka, drgawki.

Nasilenie zmian w zapisie EKG, głównie w postaci zaburzeń przewodnictwa, stanowi czuły wskaźnik ciężkości zatrucia amitryptyliną oraz innymi trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ze względu na bezpośrednie zagrożenie życia, konieczna jest natychmiastowa hospitalizacja. Po usunięciu pozostałości produktu podczas płukania żołądka, należy wykonać badanie EKG oraz zapewnić stałe monitorowanie akcji serca, oddechu, ciśnienia tętniczego oraz temperatury ciała. W celu usunięcia pozostałości produktu z przewodu pokarmowego, zaleca się w okresie pierwszych 24-48 godzin podawanie doustne lub przez sondę żołądkową węgla aktywowanego w ilości 20-30 g co 4-6 godzin. Należy prowadzić leczenie objawowe w zależności od obrazu klinicznego.

Wymuszona diureza, dializa otrzewnowa oraz hemodializa są nieskuteczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, nioselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin; kod ATC: **N 06 AA 09**

Dokładny mechanizm działania przeciwdepresyjnego amitryptyliny jest nieznany.

Związany jest on prawdopodobnie z nasileniem transmisji synaptycznej w obrębie neuronów adrenergicznych i serotoninergicznych mózgu w wyniku zahamowania wchłaniania zwrotnego oraz inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach tych neuronów, co prowadzi do zwiększenia stężenia tych neuroprzekaźników w przestrzeni międzysynaptycznej.

Działanie uspokajające amitryptyliny wynika prawdopodobnie z jej właściwości przeciwhistaminowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amitryptylina wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy w około 2-12 godzin po podaniu doustnym; obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Stosunkowo mała biodostępność, wynosząca 30-60% po podaniu doustnym, związana jest ze znacznym efektem "pierwszego przejścia" przez wątrobę.

Dystrybucja

Współczynnik dystrybucji amitryptyliny wynosi około 15 l/kg. W około 92-95% wiąże się z białkami surowicy krwi (głównie z alfa1-glikoproteinami), przenika przez barierę krew-mózg, łożysko i do mleka matek.

Metabolizm

Amitryptylina jest praktycznie w całości metabolizowana w wątrobie na drodze demetylacji, hydroksylacji, N-oksydacji oraz wiązania z kwasem glukuronowym. Jej głównym, aktywnym metabolitem, powstałym na drodze N-demetylacji, jest nortryptylina. Maksymalne stężenie nortryptyliny w surowicy występuje w czasie od 8 do 24 godzin po doustnym podaniu amitryptyliny.

U około 7-10% populacji występuje defekt genetyczny, polegający na osłabieniu aktywności enzymatycznej układu mającego związek z metabolizmem wątrobowym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (cytochrom P450 2D6). U pacjentów tych obserwuje się niejednokrotnie znaczący (nawet 8-krotny) wzrost wartości AUC – pola pod krzywą stężeń.

Eliminacja

Okres biologicznego półtrwania amitryptyliny oraz jej metabolitów podlega dużej zmienności osobniczej oraz jest zależny od ilości przyjętego leku; dla amitryptyliny mieści się on w granicach 10-50 godzin (średnio ok. 19 godzin), natomiast dla jej głównego aktywnego metabolitu, nortryptyliny, w granicach 20-100 godzin. Amitryptylina jest wydalana głównie przez nerki; po doustnym podaniu jednorazowej dawki około 25-50% ulega wydalaniu w postaci metabolitów z moczem w okresie 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Teratogenność

Badania przedkliniczne wykazały, że amitryptylina podawana myszom i świnkom morskim w dawkach od 28 do 100 mg/kg/dobę (dawki 9-33 krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u człowieka), powoduje powstawanie licznych malformacji u płodów. W badaniu na szczurach, którym podawano 25 mg/kg/dobę amitryptyliny (dawka 8 krotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki u człowieka), stwierdzono u płodów opóźnienie kostnienia trzonów kręgow.

U królików, którym podawano amitryptylinę w dawce 60 mg/kg/dobę (dawka 20 krotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki u człowieka), stwierdzono u płodów zaburzenia w kostnieniu kości czaszki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń: celuloza mikrokrystaliczna (E 460), skrobia kukurydziana, powidon, disodu edetynian, talk, magnezu stearynian (E572).

Otoczka: kopolimer metakrylanu butylu zasadowy, kwas cytrynowy jednowodny, trietylu cytrynian (E1518), polisorbat 80, makrogol 6000, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony, symetykon emulsja.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są po 30 sztuk w blistry z folii Al/PVC.

W pudełku tekturowym z nadrukiem umieszcza się 2 blistry wraz z ulotką informacyjną.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7, Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10489

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

27.04.2004 r. / 12.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO