

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glucophage XR 1000 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Białe lub białawe, podłużne, dwustronnie wypukłe z napisem „1000” po jednej stronie, a na drugiej stronie z napisem „MERCK”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Glucophage XR można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:*

- Glucophage XR 1000 mg należy przyjmować raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Maksymalna zalecana dawka wynosi 2 tabletki na dobę.
- Glucophage XR 1000 mg jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów aktualnie leczonych metforminy chlorowodorkiem w dawce 1 g lub 2 g. W razie zamiany produktów dobową dawkę leku Glucophage XR powinna być równoważna z aktualnie stosowaną dawką metforminy chlorowodorku.
- U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2 g na dobę, w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu nie zaleca się zamiany na Glucophage XR.
- U pacjentów rozpoczynających leczenie metforminy chlorowodorkiem zazwyczaj dawka początkowa produktu Glucophage XR to 500 mg raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

- Jeśli podawanie metforminy chlorowodoru o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 g raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt na standardowy metforminy chlorowodorek o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3 g na dobę.
- W przypadku zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na Glucophage XR, należy odstawić poprzednio stosowany lek. Najpierw należy zastosować produkt Glucophage XR 500 mg, po czym odpowiednio dopasować dawkę i produkt Glucophage XR 1000 mg, stosować w sposób opisany powyżej.

*W skojarzeniu z insuliną:*

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle dawka początkowa preparatu Glucophage XR to 1 tabletką 500 mg raz na dobę, podczas wieczornego posiłku, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Po ustaleniu dawki można rozważyć zastosowanie Glucophage XR 1000 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę metforminy należy ustalić na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci:

Z powodu braku odpowiednich danych, produktu Glucophage XR nie należy stosować u dzieci.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na metforminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min).
- Ostre stany chorobowe wiążące się z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Ostre lub przewlekłe choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek, takie jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

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

Kwasica mleczanowa:

Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym, ale groźnym (z wysoką śmiertelnością w razie braku natychmiastowego leczenia) powikłaniem metabolicznym mogącym powstać w wyniku kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u chorych leczonych metforminą występowały przede wszystkim u pacjentów z cukrzycą ze znaczną niewydolnością nerek. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć poprzez dokładną ocenę również innych czynników ryzyka sprzyjających kwasicy

mleczanowej, do których należą: źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem.

**Rozpoznanie:**

Należy wziąć pod uwagę ryzyko kwasicy mleczanowej w przypadku nietypowych objawów takich jak skurcze mięśni z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, jak ból brzucha czy ciężkie osłabienie.

Następstwem może być oddech kwasyczny, ból brzucha, hipotermia i śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej metforminę należy odstawić, a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek:

Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać klirens kreatyniny (można go obliczyć na podstawie stężeń kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcrofta-Gaulta):

- przynajmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- przynajmniej 2 do 4 razy w roku u pacjentów z klirensiem kreatyniny na dolnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek u osób w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których czynność nerek może być zaburzona, np. na początku stosowania leków hipotensyjnych, moczopędnych oraz na początku leczenia niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ).

Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod:

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod podczas badań radiologicznych może być przyczyną niewydolności nerek. Może to powodować kumulację metforminy i sprzyjać rozwojowi kwasicy mleczanowej. Metforminę należy koniecznie odstawić przed badaniem lub na czas badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od badania i tylko po oceniu czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne:

Metforminę należy odstawić na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, dordzeniowym lub zewnątrzoponowym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zabiegu lub wznowieniu żywienia doustnego i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

Inne ostrzeżenia:

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać kontrolne badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

Sama metformina nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność, gdy jest stosowana w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy).

Otoczka tabletki może być widoczna w stolcu. Należy poinformować o tym pacjenta.

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:

##### *Alkoholem*

Ostre zatrucie alkoholem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku:

głodzenia lub niedożywienia, niewydolności wątroby.

Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

##### *Środkami kontrastującymi zawierającymi jod*

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

Metforminę należy koniecznie odstawić przed badaniem lub w momencie badania.

Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od badania i tylko po ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest prawidłowa (patrz punkt 4.4).

Należy stosować ostrożnie z:

##### *Produktami leczniczymi o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (np.*

*glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo) i sympatykomimetyki)*

Konieczna może być częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby, w czasie leczenia odpowiednim produktem leczniczym i po jego odstawieniu, należy zmodyfikować dawkę metforminy.

##### *Lekami moczopędnymi, zwłaszcza diuretykami pętlowymi*

Mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej ze względu na możliwość zaburzenia czynności nerek.

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

##### Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

W razie planowania ciąży jak i w czasie ciąży, zaleca się, aby cukrzycy nie leczyć metforminą, ale stosować insulinę i dążyć do utrzymania stężeń glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu.

### Laktacja

Metformina przenika do mleka kobiecego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią i potencjalnego ryzyka występowania objawów niepożądanych u dziecka.

### Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczura przy dawkowaniu metforminy w dawkach nawet do 600 mg/kg/dobę, czyli w dawkach około 3 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, porównując dawki w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

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

Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i tym samym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy jednak zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy jednocześnie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika, insulina lub meglitynidy).

## **4.8 Działania niepożądane**

Podczas rozpoczynania leczenia najczęstszymi objawami niepożądanymi są nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się powolne zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często  $\geq 1/10$ ; często  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; niezbyt często  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; rzadko  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$ .

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

*Bardzo rzadko:*

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4)

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy.

U pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną należy rozważyć taką etiologię.

### Zaburzenia układu nerwowego:

*Często:* zaburzenia smaku.

### Zaburzenia żołądka i jelit:

*Bardzo często:* zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie

metforminy w czasie posiłku lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

*Bardzo rzadko:* pojedyncze przypadki o nieprawidłowych wynikach badań czynności wątroby lub zapalenie wątroby ustępujące po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

*Bardzo rzadko:* reakcje skórne takie jak: rumień, świąd skóry, pokrzywka.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Po dawkach metforminy chlorowodoru do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, jednak w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową.

Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i wymaga leczenia szpitalnego.

Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające poziom glukozy we krwi. Biguanidy

**Kod ATC:** A 10 BA 02

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który obniża stężenie glukozy w osoczu na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:

- 1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- 2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
- 3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUT).

W klinicznym badaniu użycie metforminy łączyło się ze stabilizacją lub umiarkowanym spadkiem masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

### Skuteczność kliniczna:

Prospektywne, randomizowane badanie (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u pacjentów dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat),  $p = 0,0023$  i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat),  $p = 0,0034$ ;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą: 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu ze stosowaniem samej diety, 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat,  $p = 0,017$ ;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną samą dietą: 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat,  $p = 0,011$  oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat,  $p = 0,021$ );
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń /1000 pacjento-lat, w grupie leczonej samą dietą: 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat,  $p = 0,01$ .

W przypadku stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika nie wykazano korzyści dotyczących odległego rokowania.

W cukrzycy typu 1 u wybranych pacjentów stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale kliniczne korzyści tego połączenia nie zostały oficjalnie ustalone.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki Glucophage XR 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej, po posiłku, średnie maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące 1214 ng/ml, uzyskuje się po medianie czasu równej 5 godzin (z zakresem 4 do 10 godzin).

Wykazano, że u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, Glucophage XR 1000 mg jest biorównoważny z dawką 1000 mg preparatu Glucophage XR 500 mg pod względem  $C_{max}$  i AUC.

Produkt biorównoważny wykazuje następujące właściwości:

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku preparatu o natychmiastowym uwalnianiu,  $C_{max}$  i AUC nie wzrastają proporcjonalnie do podanej dawki. Wartość AUC, po jednorazowym podaniu doustnym 2 g metforminy chlorowodorku w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jest podobna do wartości obserwowanej po podaniu 1g metforminy chlorowodorku w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, dwa razy na dobę.

Zmienność wewnątrzsobnicza  $C_{max}$  i AUC metforminy chlorowodorku, w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jest porównywalna do zmienności wewnątrzsobniczej, obserwowanej przy podawaniu metforminy chlorowodorku w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

Gdy tabletkę o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg podaje się po posiłku, AUC zwiększa się

o 77 % ( $C_{max}$  zwiększa się o 26 %, a  $T_{max}$  wydłuża się nieznacznie, o około 1 godzinę). Skład posiłków nie ma prawie żadnego wpływu na średnie wchłanianie metforminy z preparatu o przedłużonym uwalnianiu. Po wielokrotnym podawaniu metforminy chlorowodoru o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach do 2 g, nie obserwuje się żadnej kumulacji leku.

#### Dystrybucja:

Lek w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji ( $V_d$ ) mieści się w zakresie 63-276 l.

#### Metabolizm:

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów u ludzi.

#### Wydalanie:

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym rzeczywisty okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godz. W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

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

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcynogenności i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karmeloza sodowa  
Hypromeloza 100 000 cPs  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata



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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii aluminiowej + PVC/PVDC  
30 lub 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

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

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

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

Merck Sante s.a.s  
37, rue Saint-Romain  
69008 Lyon  
Francja

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

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

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