

**SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM**
18 STY. 2011

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xyzal, 0,5 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 0,5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru (*Levocetirizini dihydrochloridum*).

Substancje pomocnicze:

- 1 ml roztworu zawiera 0,675 mg metylu parahydroksybenzoesu;
- 1 ml roztworu zawiera 0,075 mg propylu parahydroksybenzoesu;
- 1 ml roztworu zawiera 0,4 g maltitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Klarowny i bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Instrukcja przygotowania do stosowania

Do opakowania dołączona jest strzykawka dozująca. Odpowiednią objętość roztworu doustnego należy odmierzyć strzykawką, a następnie przelać roztwór na łyżkę lub dodać do szklanki wody. Roztwór należy przyjąć doustnie bezpośrednio po jego rozcieńczeniu. Lek może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (10 ml roztworu).

Osoby w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkt poniżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (10 ml roztworu).

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat:

Zalecana dawka dobową wynosi 2,5 mg podawana w dwóch dawkach po 1,25 mg (2,5 ml roztworu dwa razy na dobę).

Nie zaleca się stosowania produktu u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych w tej populacji (patrz także punkt 4.4).

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą. W celu skorzystania z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ml/min. Klirens kreatyniny (ml/min) można obliczyć znając stężenie kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl) i stosując następujący wzór:

$$Cl_{kr} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 80	5 mg raz na dobę
Lekkie zaburzenia czynności nerek	50 – 79	5 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 – 49	5 mg co drugi dzień
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	5 mg co trzeci dzień
Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci dializowani	< 10	Lek przeciwwskazany

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie po uwzględnieniu klirensu nerkowego i masy ciała pacjenta. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Czas trwania leczenia:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy <4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie z przebiegiem choroby; leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy >4 dni w tygodniu i utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny. Istniejące doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania 5 mg lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych, obejmuje 6-miesięczny okres leczenia.

Istniejące doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa dotyczy okresu do 1 roku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania leku jednocześnie z alkoholem (patrz „Interakcje”).

Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Produkt leczniczy Xyzal zawiera maltitol; pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych w tej populacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z zastosowaniem racematu cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) zaobserwowano w badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na ekspozycję teofiliny.

W badaniu po podaniu wielokrotnym rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg raz na dobę), ekspozycja na cetyryzynę zwiększyła się o około 40%, podczas gdy ekspozycja na rytonawir podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny uległa niewielkiej zmianie (-11%).

Podawanie z pokarmem nie zmniejsza stopnia wchłaniania lewocetyryzyny, natomiast zmniejsza szybkość jej wchłaniania.

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność OUN, może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, chociaż wykazano, że racemat cetyryzyny nie nasila działania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

W porównawczych badaniach klinicznych nie wykazano, aby lewocetyryzyna w zalecanej dawce osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Jednakże niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na lek.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat wystąpiło, co najmniej jedno działanie niepożądane u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg, w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób, którym podawano lek w zalecanej dawce 5 mg na dobę. U 1% lub więcej pacjentów w tej grupie występowały

następujące objawy niepożądane po zastosowaniu lewocetyryzyny lub placebo (często: $\geq 1/100$, $< 1/10$):

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO - WHOART)	Placebo (n=771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n=935)
Ból głowy	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Senność	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Suchość w jamie ustnej	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Zmęczenie	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Obserwowano także inne, występujące niezbyt często (niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$) działania niepożądane, takie jak osłabienie czy bóle brzucha.

Przypadki działania sedatywnego, takie jak: senność, zmęczenie i osłabienie, występowały częściej po podaniu lewocetyryzyny 5 mg (8,1%) niż po podaniu placebo (3,1%).

Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Oprócz wymienionych wyżej działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu opisano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych:

- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, w tym anafilaksja
- Zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie, omamy, depresja
- Zaburzenia układu nerwowego: drgawki
- Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia
- Zaburzenia serca: kołatanie serca, tachykardia
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, trwałe wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni
- Badania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy

Objawy przedawkowania mogą obejmować senność u osób dorosłych oraz początkowo pobudzenie i niepokój, zwłaszcza ruchowy, a następnie senność u dzieci.

b) Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Należy rozważyć płukanie żołądka, jeśli od przyjęcia leku upłynęło niewiele czasu. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny; kod ATC: R06A E09.

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H₁.

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H₁ u ludzi (K_i = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna (K_i = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji lewocetyryzyny od receptorów H₁ wynosi 115 ± 38 min.

Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych badaniach przeprowadzonych z grupą kontrolną.

W badaniu porównującym wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie powstawania bąbla i rumienia – działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny, (p<0,001) w porównaniu z placebo i desloratadyną.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, dotyczących objawów wywołanych ekspozycją na pyłki roślin w modelu z użyciem komory prowokacyjnej początek działania lewocetyryzyny w dawce wynoszącej 5 mg obserwowano po 1 godzinie od podania leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezśródbłonkową migrację eozynofików przez komórki skóry i płuc. W eksperymentalnym badaniu farmakodynamicznym *in vivo* (technika okienek skórnych) u 14 dorosłych pacjentów, w porównaniu z placebo, wykazano trzy główne działania hamujące lewocetyryzyny w dawce 5 mg w ciągu pierwszych 6 godzin reakcji wywołanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń i zmniejszenie napływu eozynofików.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W niektórych badaniach wykazano, że lewocetyryzyna w istotnym stopniu łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkania nosa.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych pacjentów (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy występowały przez 4 dni w tygodniu, przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i pyłki traw wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i statystycznie istotnie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ocenianych w skali TSS (punktowy wskaźnik nasilenia objawów klinicznych, ang. total symptom score - TSS) przez cały czas trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

W dwóch badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w tabletkach u dzieci. W obydwu badaniach

leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne złagodzenie objawów oraz poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów.

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów przyjmowało placebo, a 81 lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną w porównaniu z placebo powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia. Stosowanie lewocetyryzyny w porównaniu z placebo powodowało także większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów ocenianej na podstawie indeksu jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. Dermatology Life Quality Index).

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była badana jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki. Uwalnianie histaminy jest przyczyną występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka, rodzajach pokrzywek.

Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne:

Wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie jest związany ze stężeniem leku w osoczu.

W zapisach EKG nie wykazano znaczącego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy i jest niezależna od dawki i czasu, oraz wykazuje małą zmienność osobniczą. Profil farmakokinetyczny w przypadku podania samego enancjomeru jest taki sam, jak w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Maksymalne stężenie w osoczu występuje 0,9 h po podaniu. Stan stacjonarny jest osiągany po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym doustnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, natomiast maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

Dystrybucja:

Nie ma dostępnych danych dotyczących tkankowej dystrybucji lewocetyryzyny u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w wątrobie i nerkach, najmniejsze w kompartmencie ośrodkowego układu nerwowego.

U ludzi lewocetyryzyna w 90% wiąże się z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, ponieważ jej objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg mc.

Biotransformacja:

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne. Szlaki metaboliczne obejmują: utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilacja oraz sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem CYP 3A4, natomiast utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne występujące po podaniu dawki doustnej 5 mg, nie ma wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Ze względu na słaby metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

Wydalenie:

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi $7,9 \pm 1,9$ godziny. Okres półtrwania u małych dzieci jest krótszy. Średni pozorny całkowity klirens wynosi 0,63 ml/min/kg mc. Lewocetyryzyna i jej

metabolity wydalone są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalone jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

Zaburzenia czynności nerek:

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu jest skorelowany z klirensem kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmocem całkowity klirens leku z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego czterogodzinnego zabiegu hemodializy wynosiła < 10%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan

Kwas octowy lodowaty

Maltitol (E 965)

Glicerol 85%

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Sacharyna sodowa (E 954)

Aromat Tutti frutti 501103A:

Składniki aromatyzujące (olejek pomarańczowy, wanilina, etylu maślan, koncentrat olejku pomarańczowego, izopentylu octan, allilu kapronian, gamma-undekalaktan, cytral, geraniol, cytronellol, alfa-tokoferol, alkohol benzylowy)

Glikol propylenowy

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

3 miesiące po pierwszym otwarciu opakowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego (klasy III) z białym polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z dołączoną 10 ml strzykawką z podziałką (polietylen, polistyren), całość w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VEDIM Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

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

12390

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

08.09.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -03- 15

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15