

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA ~~WŁASNA~~ PRODUKTU LECZNICZEGO

Frisium 10, 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY ~~SUBSTANCJI CZYNNYCH~~

Jedna tabletka zawiera 10 mg klobazamu (*Clobasamum*).

Produkt zawiera laktozę.

Pełny wykaz sSubstancji e pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki z rowkiem dzielącym na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Ostre i przewlekłe stany lękowe, szczególnie wyrażające się: wzmożonym lękiem, napięciem, wewnętrznym niepokojem, podnieceniem, rozdrażnieniem, zaburzeniami snu pochodzenia emocjonalnego, psychowegetatywnymi i psychosomatycznymi zaburzeniami (np. w obrębie układu krążenia lub układu pokarmowego).

W przypadkach zaburzeń psychowegetatywnych i psychosomatycznych należy wykluczyć przyczyny pochodzenia organicznego.

Przed podjęciem leczenia stanów lękowych połączonych z zaburzeniami nastroju należy najpierw ustalić czy u pacjenta nie występują zaburzenia depresyjne wymagające dodatkowego lub odmiennego leczenia.

Produkt leczniczy można również stosować jako wspomagający (dodatkowy) w padaczce, w której dotychczasowe leczenie przeciwdrgawkowe nie dało zadowalających wyników.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy może być stosowany tylko na zlecenie lekarza.

Dawkowanie w leczeniu stanów lękowych:

~~Dorośli i młodzież powyżej 15 roku życia:~~ zalecana dawka początkowa wynosi zwykle 20 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg. Nie zaleca się przekraczania całkowitej dawki dobowej wynoszącej 30 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku: ze względu na możliwość nasilenia działania leku i zwiększoną podatność na wystąpienie działań niepożądanych, wymagane jest zastosowanie małej dawki początkowej i następnie stopniowe zwiększanie dawki przy uważnej obserwacji pacjenta. Dobowa dawka podtrzymująca od 10 do 15 mg jest najczęściej wystarczająca.

~~Dzieci od 3 do 15 roku życia: ze względu na możliwość nasilenia działania leku i zwiększoną podatność na wystąpienie działań niepożądanych wymagane jest zastosowanie małej dawki~~

~~początkowej i następnie stopniowe zwiększanie dawki przy uważnej obserwacji pacjenta. Dobowa dawka od 5 do 10 mg jest najczęściej wystarczająca.~~

Po uzyskaniu poprawy, dawkę leku można zmniejszyć.

Jeżeli dawka dobową jest podzielona, większą jej część należy przyjmować wieczorem.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy i nie powinien przekraczać 8-12 tygodni (włączając w to okres stopniowego zmniejszania dawki). Pacjenta należy poddać ponownej ocenie po okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie a następnie w regularnych odstępach, w celu ustalenia konieczności dalszego leczenia.

W szczególnych przypadkach może być konieczne dłuższe stosowanie niż maksymalny zalecany okres. Nie wolno przedłużać leczenia bez dokonania ponownej oceny stanu klinicznego pacjenta przez specjalistę. Zaleca się unikania przedłużonych okresów stosowania leku bez przerwy, ponieważ może to prowadzić do uzależnienia.

Jeżeli klobazam stosowany był przez dłuższy okres nie należy nagle przerywać podawania produktu leczniczego. Zmniejszenie dawki powinno następować stopniowo, pod kontrolą lekarza, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienych (patrz punkt 4.4.).

Dawkowanie w leczeniu padaczki w skojarzeniu z jednym lub wieloma lekami przeciwdrgawkowymi

Dorośli i młodzież powyżej 15 roku życia: zaleca się rozpoczęcie leczenia od małej dawki początkowej (od 5 do 15 mg na dobę) i jeśli to konieczne należy stopniowo zwiększać dawkę do maksymalnej dawki dobowej ok. 80 mg.

~~*Dzieci powyżej 3 roku życia w wieku 6 lat i starsze:* dawka dobową nie powinna być większa od połowy zalecanej dawki dobowej dla dorosłych i młodzieży. Wymagane jest zastosowanie małej dawki początkowej i następnie stopniowe zwiększanie dawki przy uważnej obserwacji pacjenta. zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 5 mg. Dawka podtrzymująca 0,3 do 1 mg/kg m.c. zwykle jest wystarczająca.~~

Jeżeli dawka dobową jest podzielona, większą jej część należy przyjmować wieczorem. Dawki do 30 mg mogą być również przyjmowane jednorazowo wieczorem.

Czas trwania leczenia: pacjenta należy poddać ponownej ocenie po okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie a następnie w regularnych odstępach, w celu ustalenia konieczności dalszego leczenia.

Przed całkowitym odstawieniem leku, również w przypadku braku działania terapeutycznego, dawkę należy stopniowo zmniejszać, ponieważ w czasie zbyt szybkiego zmniejszania dawki mogą pojawić się napady drgawkowe i inne objawy odstawienne.

Sposób podawania produktu leczniczego

Tabletki należy połykać w całości (nie rozgryzać), popijając odpowiednią ilością płynu (połowa szklanki).

4.3. Przeciwwskazania

Nie należy stosować leku w przypadku:

- nadwrażliwości na klobazam lub którykolwiek ze składników produktu,
- pacjentów z uzależnieniem od leków i alkoholu w wywiadzie (zwiększone ryzyko rozwoju uzależnienia),
- pacjentów z *myasthenia gravis* (ryzyko nasilenia osłabienia siły mięśniowej),
- pacjentów z ostrymi zaburzeniami oddychania (ryzyko pogorszenia),
- pacjentów z zespołem bezdechu podczas snu (ryzyko pogorszenia),
- pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ryzyko wywołania encefalopatii),
- w pierwszym trymestrze ciąży (informacja na temat stosowania w drugim i trzecim trymestrze, patrz punkt 4.6),
- kobiet karmiących piersią.

Benzodiazepin nie wolno podawać dzieciom bez starannej oceny konieczności stosowania tych leków. Nie wolno stosować leku Frisium 10 u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3-6 lat, z wyjątkiem szczególnych przypadków leczenia drgawek z bezwzględnymi wskazaniami.

Podczas leczenia klobazamem należy unikać picia alkoholu (zwiększone ryzyko nadmiernego uspokojenia i innych działań niepożądanych).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania benzodiazepin, nawet w przypadku zalecanej dawki a szczególnie przy większych dawkach, może wystąpić postępująca niepamięć.

W przypadku nagłego przerwania podawania benzodiazepin może wystąpić zjawisko tzw. "odbicia" oraz zespół odstawienny.

Charakterystyczne dla zjawiska odbicia jest ponowne wystąpienie objawów, które pierwotnie prowadziły do zastosowania leczenia produktem Frisium 10 (np. stany lękowe, napady drgawkowe). Mogą towarzyszyć temu takie reakcje jak nagłe zmiany nastroju, obawy, zaburzenia snu oraz niepokój.

Stosowanie benzodiazepin, w tym Frisium 10, może prowadzić do uzależnienia fizycznego i psychicznego. Ryzyko zwiększa się wraz z wielkością dawki i długością okresu leczenia. Ryzyko to wzrasta u pacjentów ze skłonnościami do uzależnienia od alkoholu lub leków. Należy rozważyć korzyści leczenia w stosunku do ryzyka rozwoju uzależnienia w przypadku długotrwałego stosowania leku.

W przypadku rozwinięcia uzależnienia fizycznego, nagłe zakończenie leczenia klobazamem może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych. Należą do nich bóle głowy, zaburzenia snu, częstsze występowanie marzeń sennych, nasilony lęk, stany napięcia, niepokój, dezorientacja i pobudzenie, utrata poczucia rzeczywistości, depersonalizacja, omamy, psychozy objawowe (np. delirium z odstawienia), drętwienie i mrowienie kończyn, bóle mięśni, drżenie, pocenie się, nudności, wymioty, wyostrozony słuch, nadwrażliwość na światło, dźwięk i kontakt fizyczny oraz napady drgawkowe.

Zespół odstawienny może także wystąpić w przypadku nagłej zmiany leczenia benzodiazepiną o długim czasie działania (np. Frisium 10) na benzodiazepinę o krótkim czasie działania.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania benzodiazepin u osób z zaburzeniami osobowości ze względu na ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych.-

Klobazam może powodować zahamowanie ośrodka oddechowego, szczególnie stosowany w dużych dawkach. Dlatego należy obserwować czynność układu oddechowego u pacjentów z przewlekłą lub ostrą niewydolnością oddechową. Niekiedy może być konieczne zmniejszenie dawki klobazamu.

Klobazam może powodować osłabienie mięśni. Dlatego u pacjentów z istniejącym w przeszłości osłabieniem mięśni, ataksją pochodzenia rdzeniowego lub mózdkowego konieczna jest specjalna obserwacja i jeśli konieczne zmniejszenie dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby następuje nasilenie działania leku oraz zwiększona podatność na wystąpienie działań niepożądanych i może być konieczne zmniejszenie dawki leku. W razie długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować czynność nerek i wątroby.

Podczas leczenia padaczki z użyciem benzodiazepin, w tym klobazamu, należy zachować szczególną ostrożność i zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia zmniejszenia działania przeciwdrgawkowego (wystąpienie tolerancji) podczas leczenia.

Ze względu na zawartość laktozy, produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami-produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności

Szczególnie w przypadkach kiedy klobazam jest podawany w większych dawkach, może dojść do nasilenia jego depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwpysychotycznych (neuroleptyków), leków przeciwlękowych,- leków przeciwdresyjnych,-leków przeciwdrgawkowych,- leków przeciwhistaminowych o działaniu sedatywnym,- środków znieczulających, leków nasennych, opioidowych leków przeciwbólowych lub innych leków o działaniu sedatywnym albo w przypadku jednoczesnego picia alkoholu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania klobazamu u pacjentów, u których wystąpiło zatrucie wyżej wymienionymi lekami lub litem.

W przypadku jednoczesnego stosowania klobazamu i leków przeciwdrgawkowych w leczeniu padaczki należy określić dawkę produktu Frisium 10 pod kontrolą lekarską (monitorowanie EEG), ponieważ mogą wystąpić interakcje z podstawowymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi przez pacjenta.

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i klobazamu może powodować niewielkie do umiarkowanego zwiększenie stężenia kwasu walproinowego w osoczu.

Stężenie fenytoiny w osoczu może się zwiększyć, gdy pacjenci są jednocześnie leczeni klobazamem. W takich przypadkach należy, w miarę możliwości, kontrolować stężenie jednocześnie stosowanego kwasu walproinowego lub fenytoiny w osoczu.

Skojarzenia leków, które należy wziąć pod uwagę

Jednoczesne picie alkoholu podczas leczenia klobazamem może zwiększać biodostępność klobazamu o 50 % i przez to prowadzić do zwiększenia jego działania.

W przypadku stosowania klobazamu jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, może dojść do nasilenia euforii, co może prowadzić do zwiększenia uzależnienia psychicznego.

Karbamazepina i fenytoina mogą zwiększać metaboliczne przekształcenie klobazamu do czynnego metabolitu N-desmetyloklobazamu.

Klobazam może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie oraz podtlenku azotu.

Jednoczesne przyjmowanie leków, które hamują układ enzymatyczny cytochromu P-450 (monooksygenazy) np. cymetydyny, erytromycyny może nasilać i wydłużać czas działania klobazamu.

-

4.6. Ciąża i laktacja Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu Frisium 10 nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Po pierwszym trymestrze ciąży produkt powinien być stosowany jedynie wówczas, gdy jest to absolutnie niezbędne.

-

Stosowanie dużych dawek klobazamu przed lub podczas porodu, może powodować wystąpienie u noworodka hipotermii, osłabienia napięcia mięśni, depresji układu oddechowego oraz zaburzeń ssania (objawy podmiotowe i przedmiotowe tzw. „zespołu wiotkiego dziecka”).

Długotrwałe stosowanie produktu Frisium 10 w późniejszym okresie ciąży może prowadzić u dziecka do fizycznego uzależnienia i powodować ryzyko powstania zespołu odstawiennego u noworodka.

Okres karmienia piersią

Produktu Frisium 10 nie należy stosować w okresie karmienia piersią, ponieważ substancja czynna – (klobazam) przenika do mleka kobiecego.

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

Niektóre działania niepożądane (np. sedacja, niepamięć, osłabienie siły mięśniowej) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reakcji, i mieć przez to niekorzystny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów ~~mechanicznych lub i~~ obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Klobazam może mieć działanie sedatywne, co prowadzi do wystąpienia uczucia zmęczenia i senności, szczególnie na początku leczenia oraz podczas stosowania większych dawek. Mogą wystąpić takie działania niepożądane jak: zwolnienie czasu reakcji, senność, osłabienie reakcji

emocjonalnych, splątanie, bóle głowy, suchość w jamie ustnej, zaparcia, utrata apetytu, nudności, zawroty głowy, osłabienie mięśni, niezdolność ruchowa lub delikatne drżenie palców.

Mogą również wystąpić: spowolniona lub niewyraźna mowa (zaburzenia artykulacji), niestabilność chodzenia lub innych czynności motorycznych, zaburzenia widzenia (np. podwójne widzenie, oczopląs), zwiększenie masy ciała lub zmniejszenie libido. Reakcje takie mogą wystąpić szczególnie przy stosowaniu leku w dużych dawkach albo przy długotrwałym stosowaniu i są odwracalne.

Opisano bardzo rzadkie przypadki zaburzeń świadomości, czasami z towarzyszącymi zaburzeniami oddechowymi, po dłuższym stosowaniu benzodiazepin, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Objawy te mogą utrzymywać się przez pewien czas.

Bardzo rzadko mogą wystąpić reakcje skórne, takie jak wysypka lub pokrzywka.

Szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku i dzieci mogą wystąpić reakcje paradoksalne takie jak niepokój, trudności w zasypianiu i zaburzenia snu, drażliwość, ostre stany pobudzenia, lęk, agresja, urojenia, napady gniewu, koszmary senne, omamy, reakcje psychotyczne, skłonności samobójcze oraz nasilone skurcze mięśni. W przypadku wystąpienia takich reakcji należy przerwać leczenie produktem Frisium 10.

W przypadku stosowania produktu przez dłuższy czas może dojść do rozwoju tolerancji i uzależnienia.

Może wystąpić niepamięć następcza, której towarzyszyć może inne niż zazwyczaj zachowanie.

Klobazam, zwłaszcza w dużych dawkach, może powodować zahamowanie ośrodka oddechowego. Może dojść do rozwoju lub nasilenia niewydolności oddechowej, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą dusznością spowodowaną niedrożnością dróg oddechowych (np. w astmie) lub u pacjentów z uszkodzeniem mózgu.

Podczas stosowania benzodiazepin może dojść do ujawnienia istniejącej wcześniej depresji.

Podczas stosowania klobazamu jako leku wspomagającego w leczeniu padaczki rzadko może wystąpić niepokój i osłabienie siły mięśniowej.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Przedawkowanie i zatrucie benzodiazepinami, w tym klobazamem, może powodować hamowanie ośrodkowego układu nerwowego z następującymi objawami: zawroty głowy, dezorientacja i senność, które mogą zaostriżyć się do takich objawów jak: ataksja, zahamowanie ośrodka oddechowego, spadek ciśnienia tętniczego krwi, a w rzadkich przypadkach śpiączka. Objawy przedawkowania są bardziej nasilone i w pewnych okolicznościach mogą zagrażać życiu, gdy jednocześnie zastosowane zostały inne środki hamujące układ nerwowy, w tym alkohol.—

Postępowanie

W leczeniu przedawkowania należy brać pod uwagę wpływ innych leków.

Należy zastosować płukanie żołądka, dożylne podawanie płynów oraz ogólne leczenie podtrzymujące poza kontrolowaniem świadomości, czynności oddechowej, tętna i ciśnienia krwi.

Dostępna powinna być aparatura służąca do leczenia takich powikłań jak niedrożność dróg oddechowych oraz niewydolność oddechowa.

Obniżone ciśnienie krwi można przywrócić do normy poprzez uzupełnienie płynów ustrojowych, a w razie konieczności podanie leków sympatykomimetycznych.

Wtórna eliminacja klobazamu (przez diurezę wymuszoną lub hemodializę) nie jest skuteczna.

Ze względu na małe doświadczenie trudno jest ocenić skuteczność podawania fizostygminy (środka cholinergicznego) lub flumazenilu (antagonisty benzodiazepin).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Anksjolityki. Pochodne benzodiazepiny

Kod ATC: N05B A09

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Klobazam jest lekiem przeciwlękowym i przeciwdrgawkowym należącym do grupy benzodiazepin.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Klobazam jest szybko wchłaniany, co najmniej w 87% po podaniu doustnym. Względna dostępność biologiczna klobazamu (40 mg) nie różni się znacząco po podaniu kapsułek, tabletek oraz preparatu w roztworze (w glikolu propylenowym).

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg klobazamu występowały znaczne indywidualne wahania maksymalnego stężenia w osoczu od 222 do 709 ng/ml w czasie od 15 minut do 4 godzin po podaniu preparatu.

Jednoczesne picie alkoholu może zwiększyć biodostępność klobazamu o 50%.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi ok. 20 godzin.

Klobazam wydalany jest głównie przez wątrobę. Głównymi metabolitami występującymi w osoczu są N-desmetyloklobazam i 4-hydroksyklobazam, w mniejszej ilości występuje 4-hydroksy-N-desmetyloklobazam. N-desmetyloklobazam jest aktywnym metabolitem.

Po podaniu pojedynczej dawki 30 mg klobazamu, N-desmetyloklobazam osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 24-72 godzinach. Jego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 50 godzin.

—
Klobazam wiąże się z białkami osocza w 85-91%.

Klobazam przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka matki. Może osiągać terapeutyczne stężenia we krwi płodu oraz w mleku kobiecym.—

U pacjentów w podeszłym wieku po podaniu doustnym występuje tendencja do zmniejszenia klirensu, końcowy okres półtrwania jest wydłużony i wzrasta objętość dystrybucji. Może to prowadzić, w przypadku stosowania kilku następujących po sobie dawek, do zwiększonego, w porównaniu do młodszych pacjentów, nagromadzenia leku, w tym jego aktywnego metabolitu.

U pacjentów z ciężką chorobą wątroby, wzrasta objętość dystrybucji klobazamu i końcowy okres półtrwania jest wydłużony.

U pacjentów z uszkodzeniem nerek, stężenie klobazamu w osoczu krwi jest zmniejszone, prawdopodobnie z powodu zaburzonej absorpcji leku, końcowy okres półtrwania jest w dużej mierze niezależny od czynności nerek.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła:

Badania toksyczności przewlekłej u szczurów wykazały zależne od dawki zmniejszenie aktywności spontanicznej w przypadku doustnego podawania klobazamu w zakresie dawek 12-1000 mg/kg mc. na dobę oraz po zastosowaniu największej dawki: zmniejszenie przyrostu masy ciała, zahamowanie ośrodka oddechowego i hipotermię.—

U psów obserwowano początkowo zależne od dawki uspokojenie, senność, ataksję i niewielkie drżenia w zakresie dawek 2,5-80 mg/kg mc. na dobę. Następnie objawy te prawie całkowicie ustąpiły.

Podobne zależne od dawki działanie klobazamu obserwowano u małp w zakresie dawek 2,5-20 mg/kg mc. na dobę.

Mutagenność:

Klobazam nie wykazuje genotoksycznego ani mutagennego działania.

Rakotwórczość:

W badaniach rakotwórczości w grupie szczurów otrzymujących największą dawkę klobazamu (100 mg/kg mc.) stwierdzono znaczny wzrost liczby gruczolaków.

Klobazam, podobnie jak inne benzodiazepiny, powoduje aktywację tarczycy u szczurów. Zmian takich nie obserwowano w badaniach u innych gatunków zwierząt.

Teratogenność:

W badaniach przeprowadzonych na myszach, szczurach i królikach wrażliwych na talidomid z zastosowaniem dawek dobowych do 100 mg/kg mc. nie wykazano teratogennego działania klobazamu.

W badaniach dotyczących reprodukcji prowadzonych na myszach z zastosowaniem dawek 200 mg/kg mc. na dobę i szczurach z zastosowaniem dawek 85 mg/kg mc. na dobę nie stwierdzono żadnych zaburzeń płodności ani wpływu na ciążę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al/PVC w tekturowym pudełku.
10, 20 lub 50 tabletek.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Bruningstrasse 50,
D-65926 Frankfurt nad Menem,
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1525

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

10.01.1989, 19.05.1999, 28.07.2004, 20.06.2005, 03.12.2008

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

| 03.12.2008