CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO
Choligrip na noc, 1000 mg + 20 mg + 15 mg, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY
20 ml syropu zawiera: 1000 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 20 mg chlorowodorku prometazyny (*Promethazini hydrochloridum*), 15 mg bromowodorku dekstrometorfanu (*Dextromethorphani hydrobromidum*)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA
Syrop

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania
Choligrip na noc stosuje się do leczenia objawów występujących w przeziębieniach i grypie, w tym bólów głowy i innych dolegliwości bólowych, bólu gardła, gorączki, kataru oraz suchego, drażniącego kaszlu.
Choligrip na noc przeznaczony jest do stosowania przed snem w celu zmniejszenia objawów utrudniających prawidłowy sen.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania
Sposób podawania
Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.
Ze względu na zawartość etanolu preparat przeznaczony jest do stosowania przez dorosłych.
Dorośli
Zalecana dawka wynosi 20 ml syropu (załączona miarka napełniona do zaznaczonego poziomu 20 ml lub 4 łyżeczki po 5 ml) i należy przyjmować ją bezpośrednio przed snem.
Jedną dawkę Choligrip na noc podaje się tylko jeden raz w ciągu doby, bezpośrednio przed snem.
Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, produktu leczniczego nie należy stosować dłużej niż 3 dni.
W ciągu dnia można stosować produkty zawierające paracetamol, jednak całkowita dawka dobowa paracetamolu nie może przekraczać 4000 mg (włącznie z produktem Choligrip na noc). Nie stosować produktów leczniczych zawierających paracetamol częściej niż co 4 godziny.
Nie należy stosować produktu równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol, z lekami przeciwkaszlowymi ani lekami antyhistaminowymi (włącznie z postaciami do stosowania na skórę).
Jeżeli objawy choroby utrzymują się należy zasięgnąć porady lekarza.

4.3 Przeciwwskazania
Stwierdzona nadwrażliwość na paracetamol, dekstrometorfan, prometazynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku.
Niewydolność nerek lub wątroby.
Niewydolność oddechowa lub okoliczności stwarzające ryzyko jej wystąpienia (przewlekła choroba obturacyjna dróg oddechowych lub zapalenie płuc, atak astmy lub zaostrzenie astmy).
Przyjmowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) i okres do 2 tygodni po ich ostatnim zastosowaniu.
Produktu nie stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią ze względu na zawartość etanolu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy stosować ostrożnie u pacjentów:
- z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Schorzenia wątroby zwiększają ryzyko uszkodzenia wątroby przez paracetamol,

- z przewlekłym lub utrzymującym się kaszlem, występującym np. w astmie lub rozedmie płuc, lub gdy jest to kaszel z odksztuszaniem wydzieliny,
- z jaskrą zamykającego się kąta przesączania,
- z rozrostem gruczołu krokowego,
- z zatrzymem moczu,
- z padaczką,
- ze schorzeniami serca i naczyń.

Przed zastosowaniem produktu pacjent bezwzględnie powinien zasięgnąć porady lekarza w razie stosowania leków wymienionych w p. 4.5, a w szczególności:
- trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych,
- wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI),
- leków powodujących depresję ośrodkowego układu nerwowego, takich jak: leki przeciwpsychotyczne, nasenne i anksjolityki, ponieważ równoczesne ich stosowanie może nasilać efekt uspokojenia,
- leków o działaniu antycholinergicznym (np. atropiny lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych).

Lek może powodować senność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia poznawcze lub psychomotoryczne, które poważnie wpływają na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. W razie wystąpienia takich zaburzeń nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

W czasie leczenia produktem Choligrip na noc nie należy pić alkoholu.

Lek stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, ponieważ są one bardziej podatne na wystąpienie antycholinergicznych objawów niepożądanych, włącznie ze splątaniem i pobudzeniem paradoksalnym. Unikać stosowania u pacjentów w podeszłym wieku ze splątaniem.
U dzieci bardziej prawdopodobne jest wystąpienie pobudzenia paradoksalnego po zastosowaniu leków antyhistaminowych o działaniu uspokajającym.
Należy zasięgnąć porady lekarza w razie utrzymywania się objawów lub jeśli towarzyszy im wysoka gorączka, wysypka skórna lub utrzymujące się bóle głowy.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Lek zawiera 18% objętościowych etanolu, każda 20 ml dawka jest równoważna 72 ml piwa lub 30 ml wina (przy założeniu 5% obj. zawartości etanolu w piwie i 12% obj. zawartości etanolu w winie). Lek jest szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku stosowania leku przez kobiety w ciąży, karmiące piersią, dzieci lub pacjentów wysokiego ryzyka np. z padaczką lub chorobą wątroby.

20 ml leku (dawka jednorazowa) zawiera 37 mg sodu, należy wziąć to pod uwagę w przypadku diety o kontrolowanej zawartości sodu.

Lek zawiera glukozę i nie powinien być stosowany przez pacjentów z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji
Należy zasięgnąć porady lekarza przed zastosowaniem produktu zawierającego paracetamol, prometazynę i dekstrometorfan równocześnie z następującymi lekami:

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO)	Podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami monoaminooksydazy lub w ciągu 2 tygodni po ich ostatnim zastosowaniu mogą wystąpić ciężkie reakcje, łącznie z zespołem serotoninowym. Inhibitory MAO mogą przedłużać i nasilać antycholinergiczne działanie leków antyhistaminowych.
Wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,	Równoczesne stosowanie dekstrometorfanu z wybiórczymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub inhibitorami MAO może powodować wystąpienie zespołu serotoninowego i zmian psychicznych, nadciśnienie, niepokój ruchowy, drgawki kloniczne mięśni, hiperrefleksję, obfite

inhibitory monoaminooksydazy	pocenie się, dreszcze, drżenie.
Leki antycholinergiczne takie jak atropina, inhibitory monoaminooksydazy i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Prometazyna ma działanie antycholinergiczne, przy równoczesnym stosowaniu może dojść do nasilenia antycholinergicznego działania innych leków.
Alkohol	Równoczesne stosowanie alkoholu z dekstrometorfanem i prometazyną może nasilać ich działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy.
Leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy takie jak leki przeciwpsychotyczne, nasenne i anksjolityki	Prometazyna może nasilać uspokajające działanie innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy.
Warfaryna i inne pochodne kumaryny	Regularne codzienne przyjmowanie paracetamolu może nasilać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny lub innych leków z grupy kumaryny powodując ryzyko wystąpienia krwawień, okazjonalne przyjmowanie paracetamolu nie ma znaczenia klinicznego.
Inhibitory cytochromu P450 2D6	Przy równoczesnym stosowaniu inhibitorów cytochromu P450 2D6 (np. leki przeciwarytmiczne: chinidyna i amiodaron, leki przeciwdepresyjne takie jak fluoksetyna i paroksetyna, lub inne leki hamujące działanie cytochromu P450 2D6 takie jak haloperidol i tiorydazyna) może dojść do podwyższenia stężenia dekstrometorfanu w surowicy.
Szybkość wchłaniania paracetamolu może zostać zwiększona przez metoklopramid lub domperidon, zmniejszona zaś przez cholestyraminę. Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, tj. niektóre leki nasenne lub przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyna może prowadzić do uszkodzenia wątroby nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu. Salicylamid wydłuża czas wydalania paracetamolu. Stosowanie paracetamolu może być przyczyną fałszywych wyników niektórych badań laboratoryjnych (np. oznaczanie stężenia glukozy we krwi). Łączne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek. Prometazyna może fałszować wyniki testów ciążowych wykonywanych z moczu metodami immunologicznymi.	

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Lek nie powinien być stosowany w ciąży. Stosowanie leku w okresie ciąży jest dopuszczalne jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu.
Prometazyna przenika do mleka matki. Nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lek może powodować senność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie i zaburzenia psychomotoryczne, które poważnie mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały przedstawione poniżej zgodnie z ich klasyfikacją układowo-narządową i częstościami występowania określonymi jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000), nieznana (niemożliwa do określenia na podstawie dostępnych danych).

Paracetamol

Działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych są niezbyt częste i zaobserwowane na małej populacji pacjentów. Z tego powodu poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu leku do obrotu, które wystąpiły u pacjentów stosujących produkt leczniczy zgodnie z zalecanym dawkowaniem i mają związek ze stosowaniem leku.
Ponieważ objawy niepożądane były zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieznanej wielkości, ich częstotliwość jest nieznana; prawdopodobieństwo ich wystąpienia uznano za bardzo rzadkie.

Narząd/układ	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna Reakcje nadwrażliwości skórnej włącznie z wysypką skórną, obrzękiem naczynioruchowym i zespołem Stevensa-Johnsona (pęcherzowy rumień wielopostaciowy)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby	Bardzo rzadko

Dekstrometorfan

Poniższe działania niepożądane pochodzą z opublikowanych badań klinicznych i odnoszą się do niezbyt częstych objawów wywołanych przez dekstrometorfan.

Narząd/układ	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, dyskomfort w nadbrzuszu	Niezbyt często

Poniżej przedstawiono działania niepożądane dekstrometorfanu z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu. Ich częstość nie jest znana, ale prawdopodobnie występują one bardzo rzadko.

Narząd/układ	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne (np. wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Po równoczesnym zastosowaniu dekstrometorfanu z inhibitorami MAO lub inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny zgłaszano wystąpienie zespołu serotoninowego (ze zmianami stanu psychicznego, niepokojem ruchowym, drgawkami klonicznymi, hiperrefleksją, obfitym poceniem się, dreszczami, drżeniem i nadciśnieniem)	Bardzo rzadko

Prometazyna

Poniżej wymieniono działania niepożądane pochodzące z opublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania prometazyny, uznane za występujące często lub bardzo często. Częstość występowania innych działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu leku do obrotu nie jest znana, ale najprawdopodobniej objawy te występują niezbyt często lub rzadko.

Narząd/układ	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu	Reakcje alergiczne (np. wysypka, pokrzywka,	Nieznana

immunologicznego	obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja, nadwrażliwość na światło słoneczne)	
Zaburzenia psychiczne	Splątanie, dezorientacja, paradoksalne pobudzenie (odczucie napływu energii, rozdrażnienie, niepokój ruchowy, nerwowość, zaburzenia snu); osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na wystąpienie tych objawów, u dzieci częściej może wystąpić paradoksalne pobudzenie	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Senność Zaburzenia psychomotoryczne, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, ból głowy	Bardzo często Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej Zaburzenia przewodu pokarmowego	Często Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu	Nieznana

Osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na wystąpienie antycholinergicznych efektów działania prometazyny.

4.9 Przedawkowanie

Paracetamol
Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie paracetamolu może spowodować w ciągu kilku, kilkunastu godzin objawy takie jak nudności, wymioty, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia pomimo, że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką. W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Warto podać 60-100 g węgla aktywowanego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.
Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie poziomu paracetamolu we krwi. Wysokość tego poziomu w stosunku do czasu, jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami trzeba prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, to trzeba wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: należy podać co najmniej 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną lub (i) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także pożyteczne i po 24 godzinach. Leczenie zatrucia powinno być prowadzone w szpitalu, w warunkach oddziału intensywnej terapii.

Dekstrometorfan
Przedawkowanie dekstrometorfanu może wywoływać objawy podobne do opisanych powyżej działań niepożądanych. Ponadto przy ciężkim przedawkowaniu mogą wystąpić: pobudzenie, splątanie, niepokój ruchowy, nerwowość i rozdrażnienie, stupor, ataksja, dystonia, halucynacje, psychoza i depresja układu oddechowego.
W razie przedawkowania dekstrometorfanu należy zastosować leczenie objawowe i środki wspomagające, np. udrożnienie dróg oddechowych i monitorowanie stanu pacjenta aż do jego stabilizacji. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego w ciągu jednej godziny po przedawkowaniu dekstrometorfanu, w razie spożycia powyżej 350 mg dekstrometorfanu lub w razie spożycia dekstrometorfanu przez dziecko w dawce większej niż 5 mg/kg mc.
W przypadku wystąpienia śpiączki lub depresji układu oddechowego należy podać nalokson. Nalokson jest antagonistą konkurencyjnym i ma krótki okres półtrwania, dlatego w przypadku ciężkiego zatrucia może zaistnieć konieczność podawania dużych lub powtarzających się dawek. Należy obserwować pacjenta przez co najmniej 4 godziny po spożyciu lub przez osiem godzin w razie zastosowania preparatu o przedłużonym uwalnianiu.

Prometazyna
Przedawkowanie prometazyny może wywoływać objawy podobne do opisanych powyżej działań niepożądanych. Ponadto może wystąpić majaczenie, pobudzenie, halucynacje, dystonia, obniżenie ciśnienia i zmiany w obrazie EKG. Ciężkie przedawkowanie może spowodować drgawki, psychozę toksyczną, arytmię, śpiączkę, depresję układu oddechowego i sercowo-naczyniowego.
U dzieci przedawkowanie prometazyny może powodować pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego i objawy antymuskarynowe. Jeśli pacjent niedawno spożył zbyt dużą dawkę leku należy wywołać wymioty, może zajść konieczność płukania żołądka. Zaleca się leczenie objawowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność serca i układu oddechowego. Drgawki należy leczyć diazepamem lub innym lekiem przeciwdrgawkowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Paracetamol w połączeniach (bez psycholeptyków)
Kod ATC: N02BE 51

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo hamując biosyntezę prostaglandyn; w odróżnieniu od aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie drażni błony śluzowej przewodu pokarmowego i może być stosowany u osób z chorobą wrzodową.

Prometazyna – jest lekiem przeciwhistaminowym o równoczesnym działaniu antycholinergicznym. Prometazyna charakteryzuje się przedłużonym działaniem przeciwhistaminowym; ma również wyraźne działanie uspokajające. Połączenie działania przeciwhistaminowego z działaniem uspokajającym jest korzystne w zalecanych wskazaniach do stosowania leku, tj. objawowym leczeniu kataru towarzyszącego przeziębieniu i grypie podczas stosowaniu leku na noc.

Dekstrometorfan działa na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym podnosząc jego próg wrażliwości i tym samym tłumiąc odruch kaszlu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego i jest równomiernie dystrybuowany do płynów ciała. Szybkość wchłaniania zmniejsza się w przypadku przyjmowania paracetamolu wraz z posiłkiem. W dawkach terapeutycznych paracetamol wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu. Lek jest metabolizowany w wątrobie i prawie całkowicie wydalany z moczem w postaci sprzężonej - glukuronidów i siarczanów. Powstający w niewielkiej ilości (ok. 5%) potencjalnie hepatotoksyczny metabolit pośredni N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI) jest całkowicie sprzęgany z glutationem i wydalany w połączeniu z cysteiną lub kwasem merkapturowym. W razie zastosowania dużych dawek paracetamolu może nastąpić wyczerpanie zapasów wątrobowego glutationu, co powoduje nagromadzenie toksycznego metabolitu w wątrobie. Może to prowadzić do uszkodzenia hepatocytów, ich martwicy oraz ostrej niewydolności wątroby.
Mniej niż 5% dawki paracetamolu jest wydalane w postaci niezmienionej.
Średni okres półtrwania paracetamolu wynosi od 1 do 4 godzin.

Chlorowodorek prometazyny łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego ale podlega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, dlatego tylko 25% leku w niezmienionej formie przechodzi do krwi. Działanie terapeutyczne prometazyny jest obserwowany po 15-30 minutach po podaniu doustnym a maksymalne stężenie leku we krwi pojawia się po 2-3 godzinach od podania. Okres półtrwania leku wynosi od 4 do 6 godzin. Prometazyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Jest głównie wydalana w postaci metabolitów z kałem. Mniej niż 1% leku w postaci niezmienionej i około 10 % metabolitów jest wydalane z moczem w ciągu pierwszych 72 godzin.

Bromowodorek dekstrometorfanu dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Lek jest metabolizowany w wątrobie i wydalany w postaci metabolitów (np. dekstrorfan) i w niewielkiej części w postaci niezmienionej. U niewielkiej liczby osób metabolizm dekstrometorfanu przebiega wolniej i niezmieniona postać leku dominuje we krwi i w moczu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dostępne w piśmiennictwie niekliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym nie zawierają wyników, które mają znaczenie dla zalecanego dawkowania oraz stosowania leku, a które nie zostałyby przedstawione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych
Glukoza płynna, etanol 96%, makrogol 300, sodu cyklaminian, acesulfam potasowy, sodu cytrynian, kwas askorbowy, disodu edetynian, żółcień chinolinowa E104, błękit patentowy E131, olejek aromatyczny leczniczy, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne
Nieznane

6.3 Okres ważności
3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania
Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC. Po pierwszym otwarciu przechowywać do 6 miesięcy.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania
Butelka szklana lub butelka PET z zakrętką i miarką w tekturowym pudełku. Butelka zawiera 160 ml syropu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania
Brak

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o., Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
Pozwolenie nr 4675

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
8 października 1999/ 02 grudnia 2004/ 26 października 2005/16.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO