# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**DONEPEZIL POLFARMEX**, 5 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg chlorowodorku donepezilu *(Donepezili hydrochloridum)*.

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki są żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, niedzielone.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Donepezil Polfarmex jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku:
Dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę (podawana raz na dobę). Tabletki należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem. Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na kliniczną ocenę skuteczności leczenia i osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia chlorowodorku donepezilu. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawką 5 mg na dobę, dawkę leku można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawaną raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 10 mg . Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia produktem Donepezil Polfarmex. Nie stwierdzono efektu z odbicia po nagłym odstawieniu leczenia.

Pacjenci z niewydolnością nerek
Ponieważ niewydolność nerek nie wpływa na klirens chlorowodorku donepezilu, u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować podobny schemat dawkowania, jak w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby
Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycją na lek u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci
Produkt Donepezil Polfarmex nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne piperydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Produkt Donepezil Polfarmex jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. kryteria rozpoznawania otępienia wg DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezilem należy podejmować tylko wówczas, gdy możliwa jest regularna kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo jak utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie preparatu. Ocena korzyści terapeutycznych donepezilu powinna być wykonywana regularnie. W przypadku ustania korzystnego działania należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie jest możliwe przewidzenie indywidualnej wrażliwości pacjenta na terapię donepezilem. Stosowanie produktu Donepezil Polfarmex u pacjentów z ciężkim otępieniem w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

Znieczulenie: Donepezil, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcynylocholiny podczas znieczulenia.

Choroby sercowo-naczyniowe: Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia).
Powyższe działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.
Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego.

Choroby przewodu pokarmowego: Pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów trawiennych np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne z produktem Donepezil Polfarmex nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstotliwości zapadania na chorobę wrzodową przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego: Mimo że nie było to obserwowane w badaniach klinicznych z produktem Donepezil Polfarmex, cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego.

Choroby neurologiczne: Napady drgawkowe: cholinomimetyki uważane są za możliwą przyczynę wywoływania uogólnionych drgawek. Jednak występowanie napadów drgawkowych może być również objawem choroby Alzheimera.
Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby płuc: Z uwagi na działanie cholinomimetyczne należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania inhibitorów cholinesterazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.
Nie należy podawać produktu Donepezil Polfarmex jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby: Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

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

Chlorowodorek donepezilu i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodorku donepezilu. Badania *in vitro* wykazały, że izoenzymy 3A4 cytochromu P450 oraz w mniejszym stopniu izoenzymy 2D6 biorą udział w metabolizmie donepezilu. Badania *in vitro* wykazały, że ketokonazol oraz chinidyna, hamujące odpowiednio izoenzymy CYP3A4 oraz 2D6, hamują metabolizm donepezilu. Zatem powyższe oraz pozostałe inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezilu. W badaniu u zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezilu o około 30%. Leki pobudzające obydwa izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol zmniejszają stężenie donepezilu. Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków w takich skojarzeniach.
Chlorowodorek donepezilu może zaburzać działanie leków o działaniu antycholinergicznym. Może wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania sukcynylocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agonistów cholinergicznych, lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: badania teratologiczne, prowadzone na ciężarnych szczurach otrzymujących dawki około 80-krotnie większe niż dawki podawane ludziom oraz na królikach otrzymujących dawki 50-krotnie większe niż dawki dla ludzi, nie wykazały działania teratogennego. Jednakże w badaniu, w którym ciężarnym szczurom podawano dawki 50-krotnie większe niż dawki dla ludzi od 17. dnia ciąży do 20. dnia po porodzie, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości urodzeń martwych płodów i niewielkie zmniejszenie przeżywalności młodych do 4. dnia po porodzie. Podobnego działania nie obserwowano po mniejszej badanej dawce, około 15-krotnie większej niż dawki dla ludzi. Stosowanie produktu Donepezil Polfarmex podczas ciąży jest przeciwwskazane. Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na donepezil w ciąży.
Laktacja: Donepezil jest wydzielany do mleka u szczurów. Brak danych dotyczących wydzielania chlorowodorku donepezilu do ludzkiego mleka, nie prowadzono również badań z udziałem karmiących kobiet. Kobiety przyjmujące donepezil nie powinny karmić piersią.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Donepezil ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.
Otępienie w chorobie Alzheimera może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Ponadto donepezil może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy oraz kurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Możliwość dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn przez pacjentów z chorobą Alzheimera przyjmujących donepezil powinna być rutynowo oceniana przez lekarza prowadzącego.

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.
Działania niepożądane przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz

częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: częste (> 1/100, < 1/10), niezbyt częste (> 1/1000, < 1/100) oraz rzadkie (> 1/10000, < 1/1000).

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Częste** | **Niezbyt częste** | **Rzadkie** |
|---|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | Przeziębienie | | |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | Anoreksja | | |
| **Zaburzenia psychiczne** | Halucynacje**<br>Pobudzenie**<br>Agresywne zachowanie** | | |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | Omdlenia*<br>Zawroty głowy<br>Bezsenność | Drgawki* | Objawy pozapiramidowe |
| **Zaburzenia serca** | | Bradykardia | Blok zatokowo-przedsionkowy<br>Blok przedsionkowo-komorowy |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | Biegunka<br>Wymioty<br>Nudności<br>Zaburzenia żołądkowe | Krwotok żołądkowo-jelitowy<br>Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy | |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby*** |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | Wysypka<br>Świąd | | |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | Kurcze mięśni | | |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | Nietrzymanie moczu | | |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | Ból głowy<br>Zmęczenie<br>Bóle | | |
| **Badania diagnostyczne** | | Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi | |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | Wypadki | | |

*U pacjentów badanych w kierunku omdleń lub napadów padaczkowych należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

**Halucynacje, pobudzenie oraz zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.
*** W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Donepezil Polfarmex.

### 4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodorku donepezilu po jednokrotnym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 mg/kg i 32 mg/kg masy ciała lub około 225- i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zapaść oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę powierzchni ciała. Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego objawiającego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest również postępujące osłabienie mięśni, mogące prowadzić do śmierci w przypadku osłabienia mięśni oddechowych. Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie produktu Donepezil Polfarmex można podać leki antycholinergiczne - aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylne podawanie siarczanu atropiny aż do osiągnięcia działania: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg dożylnie oraz kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej. Obserwowano atypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca w przypadku podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Możliwość usuwania donepezilu i (lub) jego metabolitów przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację) nie została zbadana.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu; antycholinesteraza. Kod ATC: N06DA02.
Chlorowodorek donepezilu jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezilu jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.
W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie raz dziennie dawek dobowych wynoszących 5 mg lub 10 mg produktu Donepezil Polfarmex prowadziło do hamowania acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% oraz 77,3% zmierzonego po podaniu. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez chlorowodorek donepezilu jest skorelowane ze zmianami w czułej skali ADAS-Cog mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Wpływ chlorowodorku donepezilu na zmianę przebiegu podłoża neuropatologicznego nie był badany. Nie można zatem przypisywać produktowi Donepezil Polfarmex żadnego wpływu na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia lekiem Donepezil Polfarmex była badana w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym na koniec leczenia donepezilem przeprowadzono badanie z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC - Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (Skala wrażenia zmiany oparta na klinicznym wywiadzie uwzględniająca ocenę opiekuna – służy do oceny ogólnego funkcjonowania) oraz Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Skali Oceny Otępienia – mierząca

zdolność funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniająca zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

Pacjenci spełniający poniższe kryteria byli zaliczani do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie.
Pacjenci odpowiadający na leczenie = Poprawa o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog
Brak pogorszenia w skali CIBIC
Brak pogorszenia w skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

| | % pacjentów odpowiadających na leczenie | |
|---|---|---|
| | Populacja wg zamiaru leczenia | Populacja poddana ocenie |
| | n=365 | n=352 |
| Grupa placebo | 10% | 10% |
| Grupa Donepezil Polfarmex 5 mg | 18%* | 18%* |
| Grupa Donepezil Polfarmex 10 mg | 21%* | 22%** |

* $p<0,05$
** $p<0,01$

Donepezil Polfarmex w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie:* Maksymalne stężenia leku w osoczu obserwowano w ciągu 3-4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, tym samym wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągania stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenia chlorowodorku donepezilu w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Jedzenie nie wpływa na wchłanianie chlorowodorku donepezilu.

*Dystrybucja:* Chlorowodorek donepezilu wiąże się z białkami osocza w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetylodonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja chlorowodorku donepezilu do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym u zdrowym ochotników o zbliżonej masie ciała, po 24 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg chlorowodorku donepezilu znaczonego $^{14}C$, około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Oznacza to, że chlorowodorek donepezilu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

*Metabolizm/Wydalanie:* Chlorowodorek donepezilu jest wydalany zarówno w postaci niezmienionej z moczem jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodorku donepezilu znaczonego $^{14}C$, poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionej jako chlorowodorek donepezilu (30%), 6-O-demetylodonepezyl (11% - jedyny metabolit o działaniu podobnym do chlorowodorku donepezilu), N-tlenek cis donepezilu (9%), 5-O-demetylodonepezyl (7%) oraz glukuronid 5-O-demetylodonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% jako donepezil w postaci niezmienionej) oraz 14,5% w kale, co wskazuje na biotransformację i wydalanie z moczem jako główne drogi eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe chlorowodorku donepezilu i (lub) któregokolwiek z jego metabolitów.
Stężenia donepezilu w osoczu zmniejszają się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa oraz palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodorku donepezilu w osoczu. Nie prowadzono odpowiednich badań nad farmakokinetyką donepezilu u zdrowych osób w wieku podeszłym ani pacjentów z chorobą Alzheimera lub z demencją naczyniową. Jednakże średnie stężenia leku w osoczu pacjentów były zbliżone do tych u młodych zdrowych ochotników.
Stężenia donepezilu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby były zwiększone; średnie wartości AUC były większe o 48% i średnie wartości $C_{max}$ o 39% (patrz punkt 4.2).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że substancja wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne spójne z jej działaniem pobudzającym układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). W badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków donepezil nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń powodujących toksyczność oraz ponad 3000-krotnie większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych. W długoterminowych badaniach karcynogenności nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani myszy.

Chlorowodorek donepezilu nie wpływał na płodność u szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów oraz królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi wykazywał niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność młodych (patrz punkt 4.6).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Otoczka:
Opadry HP White:
*Alkohol poliwinylowy*
*Tytanu dwutlenek*
*Talk*
*Makrogol 4000*
Lak żółcieni chinolinowej

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy o pojemności 30 ml, z zakrętką polipropylenową z odrywanym pierścieniem gwarancyjnym zawierającą pojemnik z polietylenu ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.
Jeden pojemnik zawiera 28 tabletek powlekanych.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania 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

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno

## 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