

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Accolate, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 20 mg zafirlukastu (*Zafirlukastum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Accolate jest wskazany w leczeniu astmy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Accolate należy stosować bez przerwy.

Pokarm zmniejsza biodostępność zafirlukastu, dlatego leku nie należy zażywać razem z posiłkiem.

Lek należy zażywać rano i wieczorem, godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Zalecana dawka to 20 mg zafirlukastu dwa razy na dobę. Nie należy stosować dawek większych niż zalecane. Stosowanie większych dawek może powodować zwiększenie aktywności jednego lub kilku enzymów wątrobowych, co może być wynikiem działania toksycznego na wątrobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) klirens zafirlukastu jest znacznie zmniejszony. Wartości stężenia maksymalnego (C_{max}) i powierzchni pola pod krzywą (AUC) są w przybliżeniu podwojone w porównaniu do wartości oznaczanych u osób dorosłych z młodszych grup wiekowych. Jednak kumulacja zafirlukastu nie jest większa u pacjentów w wieku podeszłym w porównaniu z obserwowaną podczas badania klinicznego, w którym podawano wielokrotne dawki leku osobom dorosłym z astmą. Dlatego skutki zmienionej kinetyki u pacjentów w podeszłym wieku nie są znane. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Accolate u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) jest ograniczone, dlatego zaleca się ostrożność, dopóki nie będą dostępne dodatkowe dane na ten temat.

Dzieci wieku 5-11 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Accolate u dzieci poniżej 12 lat. Dopóki brak jest danych dotyczących stosowania leku u dzieci, produkt Accolate nie jest wskazany do stosowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Doświadczenie w stosowaniu leku u pacjentów z łagodną do ostrej niewydolnością nerek jest ograniczone, dlatego nie można ustalić standardowego dawkowania dla tej grupy pacjentów. Jednakże, produkt Accolate należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (zafirlukast) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Produkt leczniczy Accolate jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością wątroby lub marskością wątroby. Nie prowadzono badań u pacjentów z zapaleniem wątroby i długotrwałych badań u pacjentów z marskością wątroby.

Accolate jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat, dopóki nie będą dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu uzyskania skutku leczniczego produktu Accolate należy stosować systematycznie, nawet w bezobjawowym okresie choroby. Stosowanie produktu Accolate należy kontynuować także w okresie nasilenia objawów astmy.

Po rozpoczęciu stosowania produktu Accolate nie należy nagle odstawiać wziewnych i doustnych kortykosteroidów.

Podobnie jak w przypadku stosowanych wziewnie glikokortykosteroidów i pochodnych kromolanu (kromoglikan disodowy, sól disodowa nedokromilu), zafirlukast nie jest wskazany do stosowania w celu przerywania skurczu oskrzeli podczas ostrego napadu astmy. Nie oceniano skuteczności produktu leczniczego Accolate w leczeniu niestabilnej astmy.

Rzadko, u pacjentów z astmą stosujących leki przeciwleukotrienowe, w tym Accolate, obserwowano objawową eozynofilię, eozynofilowe zapalenie płuc lub kliniczne objawy ogólnoustrojowego zapalenia naczyń, znane jako zespół Churga-Straussa. Objawy mogące dotyczyć różnych organów i układów, to m.in. wysypka naczyniowa, nasilenie objawów płucnych, powikłania ze strony serca lub neuropatia. Objawy te zwykle, lecz nie zawsze, związane były z ograniczeniem lub zaprzestaniem terapii steroidowej. Nie można wykluczyć ani potwierdzić możliwości wystąpienia zespołu Churga-Straussa podczas stosowania leków z grupy antagonistów receptora leukotrienowego, w tym Accolate.

Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy eozynofilii lub zespół Churga-Straussa, należy przerwać stosowanie produktu Accolate. Nie należy ponownie przeprowadzać testów oraz rozpoczynać stosowania produktu Accolate u tych pacjentów.

Podczas leczenia produktem Accolate może nastąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zwykle jest to bezobjawowe i przemijające, ale może być też wczesnym objawem działania toksycznego na wątrobę. W bardzo rzadkich przypadkach może być związane z ciężkim uszkodzeniem komórek wątrobowych, piorunującym zapaleniem wątroby lub niewydolnością wątroby, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

Niezwykle rzadko obserwowano przypadki piorunującego zapalenia wątroby lub niewydolności wątroby u pacjentów, u których wcześniej nie wystąpiły kliniczne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

Jeżeli pojawiają się objawy kliniczne wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle okolicy prawego nadbrzusza, zmęczenie, ospałość, objawy grypopodobne, powiększenie wątroby, świąd i żółtaczka, należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Accolate. Niezwłocznie powinno być przeprowadzone badanie aktywności aminotransferaz w surowicy, szczególnie ALAT, i wdrożone odpowiednie postępowanie w zależności od uzyskanych wyników. Lekarz prowadzący powinien rozważyć znaczenie rutynowych badań czynności wątroby. Okresowe badanie aktywności aminotransferaz nie zabezpiecza przed poważnymi uszkodzeniami wątroby, niemniej wiadomo, że wczesne wykrycie uszkodzeń wątroby wywoływanych przez leki pozwala na niezwłoczne odstawienie leku i może zwiększyć prawdopodobieństwo

wyleczenia. Jeżeli wyniki badań czynności wątroby wskazują na uszkodzenie wątroby, produkt Accolate powinien być niezwłocznie odstawiony, a pacjent odpowiednio leczony. Pacjenci, u których przerwano stosowanie produktu Accolate ze względu na jego toksyczne działanie na wątrobę nie powinni ponownie stosować produktu. Produkt zawiera 45 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkie, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Accolate może być stosowany jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu astmy i alergii. Wziewne steroidy, wziewne i doustne leki rozszerzające oskrzela, antybiotyki i leki przeciwhistaminowe są przykładami produktów leczniczych, które stosowane jednocześnie z produktem leczniczym Accolate nie powodują wystąpienia niepożądanych interakcji.

Produkt leczniczy Accolate może być stosowany jednocześnie z doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi i nie powoduje wystąpienia niepożądanych interakcji.

Jednoczesne stosowanie z warfaryną powoduje zwiększenie maksymalnego czasu protrombinowego o mniej więcej 35%. Dlatego zaleca się ściśle monitorowanie czasu protrombinowego podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Accolate i warfaryny. Interakcja jest prawdopodobnie spowodowana hamowaniem izoenzymu 2C9 układu enzymatycznego cytochromu P-450 przez zafirlukast.

W badaniach klinicznych jednoczesne stosowanie z teofiliną powodowało zmniejszenie stężenia zafirlukastu w osoczu o mniej więcej 30%, jednak bez wpływu na stężenie teofiliny w osoczu. Po dopuszczeniu produktu do obrotu opisywane były rzadkie przypadki zwiększenia stężenia teofiliny podczas jednoczesnego stosowania z produktem Accolate.

Jednoczesne stosowanie z terfenadyną powodowało zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) dla zafirlukastu o 54%, bez wpływu na stężenie terfenadyny w osoczu.

Jednoczesne stosowanie z kwasem acetylosalicylowym (650 mg cztery razy na dobę) może spowodować zwiększenie stężenia zafirlukastu w osoczu o mniej więcej 45%.

Jednoczesne stosowanie z erytromycyną spowodowało zmniejszenie stężenia zafirlukastu w osoczu o mniej więcej 40%.

U pacjentów palących klirens zafirlukastu może się zwiększyć o mniej więcej 20%.

W stężeniach 10 µg/ml i większych zafirlukast powodował zawyżenie wyników oznaczania stężenia bilirubiny w osoczu zwierząt. Nie obserwowano tego wpływu w przypadku oznaczania stężenia bilirubiny w ludzkim osoczu metodą z zastosowaniem soli 2,5-dichlorofenyldiazonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania produktu Accolate w ciąży u ludzi nie zostało ustalone. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono, aby zafirlukast wpływał na płodność, nie wykazano działania teratogennego ani wybiórczego działania toksycznego na płód. Jednak lek należy stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści z jego stosowania przewyższają potencjalne ryzyko wynikające z jego stosowania.

Laktacja

Zafirlukast przenika do mleka matki i nie należy go stosować u kobiet w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono, aby produkt leczniczy Accolate wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Stwierdzono następujące działania niepożądane spowodowane stosowaniem produktu leczniczego Accolate:

Działania niepożądane występujące bardzo często (>1/10 pacjentów)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: infekcje.

Działania niepożądane występujące często (<1/10 pacjentów i >1/100 pacjentów)

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni.

Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka.

Działania niepożądane występujące niezbyt często (<1/100 pacjentów i >1/1000 pacjentów)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk, złe samopoczucie.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: hiperbilirubinemia.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów.

Zaburzenia psychiczne: bezsenność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, pokrzywka.

Działania niepożądane występujące rzadko (<1/1000 pacjentów i >1/10 000 pacjentów)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby z hiperbilirubinemią lub bez hiperbilirubinemii.

Zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk naczynioruchowy.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: zasinienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka pęcherzowa.

Zaburzenia naczyniowe: zaburzenia krwawienia.

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: agranulocytoza.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

Wymienione działania niepożądane zwykle ustępują po odstawieniu leku. Bóle głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe są zwykle łagodne i nie wymagają przerwania leczenia.

W badaniach klinicznych z placebo było obserwowane zwiększenie podatności na infekcje u pacjentów w podeszłym wieku stosujących produkt leczniczy Accolate (1,4% vs 7,8%). Infekcje były zwykle łagodne, dotyczyły głównie układu oddechowego.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Accolate u ludzi. W przypadkach przyjęcia zbyt dużej dawki produktu Accolate należy rozważyć płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego. Leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, antagoniści receptora leukotrienowego. Kod ATC: R03D C01

W patofizjologii astmy ważną rolę odgrywa zwiększenie produkcji leukotrienów (LT) i ich wiązanie z receptorami. Są one uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Na skutek ich działania dochodzi do skurczu mięśni gładkich i obrzęku błony śluzowej oskrzeli. Zmienia się aktywność komórek związanych z procesem zapalnym, w tym zwiększa się migracja granulocytów kwasochłonnych do płuc. Przedstawione zmiany są między innymi przyczyną astmy i są odpowiedzialne za jej objawy. Produkt leczniczy Accolate wykazuje działanie przeciwzapalne, zmniejsza objawy działania mediatorów reakcji zapalnej.

Produkt leczniczy Accolate jest kompetytywnym, selektywnym, silnie działającym, stosowanym doustnie antagonistą receptorów leukotrienów peptydowych LTC₄, LTD₄ oraz LTE₄, składowych wolno działającej substancji w anafilaksji (ang. *slow-reacting substance of anaphylaxis* - SRSA). W badaniach *in vitro* wykazano, że produkt leczniczy Accolate hamuje w jednakowym stopniu aktywność skurczową wszystkich trzech peptydowych leukotrienów (leukotrieny C₄, D₄ i E₄) w mięśniówce gładkiej dróg oddechowych człowieka. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że produkt leczniczy Accolate zapobiega indukowanemu przez leukotrieny zwiększeniu przepuszczalności naczyń, które jest odpowiedzialne za obrzęk błony śluzowej dróg oddechowych. Produkt leczniczy Accolate hamuje również, indukowaną przez leukotrieny, migrację granulocytów kwasochłonnych do dróg oddechowych.

Swoistość produktu leczniczego Accolate potwierdzona badaniami klinicznymi polega na jego aktywności wyłącznie w stosunku do receptorów leukotrienowych. Produkt leczniczy nie wywiera wpływu na receptory prostaglandynowe, tromboksanowe, cholinergiczne i histaminowe.

W badaniach klinicznych wykazano przeciwzapalne właściwości produktu leczniczego Accolate. W kontrolowanych badaniach porównawczych z placebo, w których oceniano materiał z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego po 48 godzinach od segmentalnej prowokacji alergenem, po podaniu zafirlukastu stwierdzono ograniczenie przenikania granulocytów zasadochłonnych i limfocytów do przestrzeni pęcherzykowej, zmniejszenie wydzielania histaminy i produkcji nadtlenków przez makrofagi w pęcherzykach płucnych. Produkt leczniczy Accolate łagodził objawy wzmożonej odpowiedzi wywołanej przez antygen wziewny oraz skurcz oskrzeli spowodowany przez czynnik aktywacji płytek (PAF). Po długotrwałym podawaniu 20 mg produktu leczniczego Accolate dwa razy na dobę zmniejszała się wrażliwość na metacholinę.

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność długotrwałego leczenia, czynność płuc mierzona przy zachowanym stężeniu leku w osoczu ulegała poprawie ponad wartości początkowe. To działanie obserwowane było dzięki stałemu zmniejszaniu obrzęku w drogach oddechowych.

Produkt leczniczy Accolate wykazywał zależne od dawki hamowanie skurczu oskrzeli wywołanego przez leukotrien D₄ podany drogą wziewną. Chorzy na astmę są w przybliżeniu 10-krotnie bardziej wrażliwi na obkurczające oskrzela działanie leukotrienu D₄. Pojedyncza, doustna dawka produktu leczniczego Accolate u pacjentów z astmą może prawie 100-krotnie zwiększyć tolerancję na inhalację leukotrienu D₄ i wykazuje wyraźne właściwości ochronne, utrzymujące się przez 12 do 24 godzin. Accolate hamuje skurcz oskrzeli spowodowany przez inne czynniki, np. dwutlenek siarki, wysiłek lub zimne powietrze. Produkt leczniczy Accolate łagodzi wczesną i późną fazę reakcji zapalnej spowodowanej przez różne alergeny: trawy, sierść kota, zboża i antygeny mieszane. U niektórych pacjentów produkt leczniczy Accolate całkowicie zapobiega napadom astmy spowodowanym przez wysiłek lub alergen.

U pacjentów z objawami astmy, niedostatecznie kontrolowanymi przez doraźnie podawane β_2 -mimetyki, produkt leczniczy Accolate zmniejsza nasilenie objawów choroby zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy. Prowadzi do poprawy czynności płuc, zmniejsza zapotrzebowanie na β_2 -mimetyki oraz zmniejsza częstość występowania nasileni choroby. Podobne korzyści zaobserwowano u pacjentów z ciężką astmą leczonych dużymi dawkami wziewnych steroidów.

W badaniach klinicznych stwierdzono wyraźny wpływ pierwszej dawki na podstawowe napięcie bronchomotoryczne po upływie dwóch godzin od podania produktu leczniczego, zanim stężenie w osoczu osiągnęło wartość maksymalną. Początkowa poprawa stanu pacjenta występuje w pierwszym tygodniu i często w czasie pierwszych kilku dni leczenia produktem Accolate.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie zafirlukastu w osoczu występuje po około 3 godzinach od podania doustnego produktu Accolate.

Jednoczesne podawanie produktu Accolate z pożywieniem powoduje zwiększenie różnic biodostępności zafirlukastu u różnych pacjentów. U większości z nich (75%) biodostępność zmniejsza się o mniej więcej 40%.

Dystrybucja

Zafirlukast w stężeniach w osoczu w zakresie od 0,25 do 4,0 µg/ml wiąże się z białkami osocza w około 99%, w większości z albuminami.

Metabolizm

Zafirlukast w znacznym stopniu ulega metabolizmowi. Aktywność biologiczna metabolitów jest około 90-krotnie mniejsza od zafirlukastu badanego *in vitro* po zastosowaniu standardowych metod.

Wydalenie

Podczas podawania produktu leczniczego Accolate dwa razy na dobę (30 do 80 mg), kumulacja zafirlukastu w osoczu była niewielka (do 2,9 razy większa od wielkości pierwszej dawki; przeciętnie 1,45; mediana 1,27). Okres półtrwania zafirlukastu wynosi około 10 godzin. W stanie stacjonarnym stężenie leku w osoczu jest proporcjonalne do zażytej dawki leku. Stężenie to można przewidzieć na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu pojedynczej dawki.

Po podaniu znakowanej radiologicznie dawki wydalenie jej z moczem następuje w około 10%, a wydalenie z kałem w 89%. Zafirlukast nie jest wykrywany w moczu.

Badania farmakokinetyczne specyficznych populacji były prowadzone z niewielką liczbą osób i uzyskane dane nie mają wielkiego znaczenia klinicznego.

Farmakokinetyka zafirlukastu u chorych na astmę w wieku dojrzewania i dorosłych jest podobna jak u dorosłych zdrowych mężczyzn. Jeśli dawka jest dostosowana do masy ciała, farmakokinetyka zafirlukastu nie różni się znacznie u mężczyzn i u kobiet.

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci ze stabilną alkoholową marskością wątroby wykazują w przybliżeniu dwukrotnie zwiększone wartości C_{max} i powierzchni pola pod krzywą stężeń (AUC) w porównaniu z wartościami uzyskanymi u innych osób otrzymujących takie same dawki produktu leczniczego Accolate.

Nie stwierdzono znaczących różnic w farmakokinetyce zafirlukastu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i u osób zdrowych. Nie ma dostatecznych danych potwierdzających brak wpływu umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę zafirlukastu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Accolate u tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

Po 12 miesiącach stosowania wielokrotnych dawek powyżej 40 mg/kg mc./dobę u szczurów, myszy i psów stwierdzono obecność zmian degeneracyjnych o charakterze stłuszczenia wątroby oraz zaburzenia spichrzania glikogenu. U psów w wielu tkankach obserwowano gromadzenie się histiocytów.

U samców myszy otrzymujących 300 mg/kg mc. zafirlukastu na dobę stwierdzono zwiększoną częstość występowania gruczolaków wywodzących się z komórek wątrobowych w porównaniu z grupą kontrolną. Szczury otrzymujące 2000 mg/kg mc. na dobę częściej zapadały na brodawczaki pęcherza moczowego w porównaniu do grupy kontrolnej. Przeprowadzone testy nie wykazały

właściwości mutagennych zafirlukastu.

Powyższe wyniki uzyskane z długotrwałych badań nad stosowaniem produktu leczniczego Accolate najprawdopodobniej nie mają znaczenia klinicznego u ludzi.

Brak innych znaczących wyników z badań przedklinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Magnezu stearynian

W skład otoczki powlekającej tabletkę wchodzi:

hypromeloza i tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

28 tabletek - 2 blistry po 14 tabletek.

56 tabletek - 4 blistry po 14 tabletek.

6.6 Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca UK Ltd.

Silk Road Business Park

Macclesfield, Cheshire SK10 2NA

Wielka Brytania

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

7719

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

18-06-1998, 27-06-2003, 08-09-2006; 17-07-2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO