

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INDASTAD, 1,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,5 mg indapamidu.

Substancje pomocnicze: 144,22 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkie o przedłużonym uwalnianiu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Biała do białawej, okrągła, dwuwypukła tabletka powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć w całości popijając ją odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

Nie należy żuć tabletki.

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1,5 mg (jedna tabletka) na 24 godziny, najlepiej rano.

W większych dawkach działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu nie jest zwiększone, ale działanie saluretyczne jest nasilone.

Niewydolność nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4):

Leczenie jest przeciwwskazane w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).

Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko w przypadku prawidłowej lub jedynie w niewielkim stopniu zaburzonej czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4):

Leczenie jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4):

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma znaczących zmian w farmakokinetyce indapamidu. Niemniej jednak, u osób w podeszłym wieku należy oceniać stężenie kreatyniny w osoczu w odniesieniu do wieku, wagi i płci. Preparat INDASTAD można stosować u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli czynność nerek jest prawidłowa lub tylko minimalnie zaburzona.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania preparatu INDASTAD u dzieci i młodzieży, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na indapamid, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Hipokaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową, zwłaszcza w przypadku zaburzeń elektrolitowych. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie lekiem moczopędnym.

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydów i tiazydopodobnych leków moczopędnych zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli wznowienie leczenia indapamidem wydaje się konieczne, zaleca się ochronę eksponowanych powierzchni ciała przed słońcem i sztucznym promieniowaniem UVA.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Równowaga wodno-elektrolitowa

- Stężenie sodu w osoczu:

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu należy oznaczyć stężenie sodu. Każde leczenie diuretykami może powodować hiponatremię, czasami z bardzo ciężkimi

następstwami. Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu może być początkowo bezobjawowe, dlatego istotna jest regularna kontrola stężenia sodu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

- Stężenie potasu w osoczu:

Niedobór potasu i hipokaliemia stanowią główne ryzyko podczas stosowania tiazydów i tiazydopodobnych leków moczopędnych. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii u pacjentów z grupy dużego ryzyka, np. osób w podeszłym wieku, niedożywionych i (lub) leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca. W takich przypadkach, hipokaliemia zwiększa kardi toksyczność glikozydów naparstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

W grupie ryzyka znajdują się również pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to, czy są to zaburzenia wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza *torsades de pointes*, potencjalnie zakończonych zgonem.

We wszystkich wymienionych powyżej przypadkach należy częściej kontrolować stężenie potasu w osoczu. Pierwszy pomiar stężenia potasu należy wykonać podczas pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia. Jeśli występuje hipokaliemia, należy ją wyrównać.

- Stężenie wapnia w osoczu:

Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczna hiperkalcemia może być spowodowana nierozpoznaną wcześniej nadczynnością przytarczyc. Leczenie należy przerwać przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Głukoza we krwi

U pacjentów z cukrzycą ważne jest monitorowanie stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza w przypadku hipokaliemii.

Kwas moczowy

U pacjentów z hiperurykemią może wystąpić zwiększona tendencja do występowania napadów dny moczowej.

Czynność nerek i leki moczopędne

Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko w przypadku prawidłowej lub jedynie w niewielkim stopniu zaburzonej czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu mniejsze niż 25 mg/l tj. 220 μ mol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku należy oceniać stężenie kreatyniny w osoczu w odniesieniu do wieku, wagi i płci.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, spowodowanej przez leki moczopędne na początku leczenia, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

Sportowcy

Należy wziąć pod uwagę, że u sportowców substancja czynna tego produktu leczniczego może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Preparat INDASTAD zawiera laktozę. 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone nie zalecane

Lit

Może wystąpić zwiększenie stężenia litu w osoczu z objawami przedawkowania, tak jak w przypadku diety niskosodowej (zmniejszone wydalanie litu z moczem). Jednakże, jeśli konieczne jest stosowanie leków moczopędnych należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu i dostosować dawkę.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Produkty lecznicze powodujące *torsade de pointes*

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- niektóre preparaty przeciwpchotyczne: fenotiazyny (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol),
- inne: beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscacyna, winkamina podawana dożylnie.

Ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca jest zwiększone, zwłaszcza *torsades de pointes* (hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka).

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy sprawdzić czy nie występuje hipokaliemia i w razie potrzeby ją wyrównać. Należy również monitorować stan kliniczny pacjenta, stężenie elektrolitów w osoczu oraz wykonywać badanie EKG.

W przypadku hipokaliemii należy stosować substancje, które nie powodują *torsades de pointes*.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, stosowane ogólnie), w tym selektywne inhibitory COX-2 i duże dawki kwasu salicylowego (≥ 3 g/dobę)

Możliwe jest osłabienie przeciwnadciśnieniowego działania indapamidu.

U pacjentów odwodnionych występuje ryzyko ostrej niewydolności nerek (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe). Na początku leczenia należy nawodnić pacjenta oraz kontrolować czynność nerek.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)

W przypadku istniejącego wcześniej niedoboru sodu występuje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego i (lub) ostrej niewydolności nerek podczas leczenia inhibitorami ACE (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

W przypadku nadciśnienia tętniczego, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych mogło spowodować niedobór sodu, konieczne jest:

- przerwanie podawania leku moczopędnego 3 doby przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE i, jeśli konieczne, ponowne rozpoczęcie stosowania leku moczopędnego powodującego utratę potasu,
- lub zastosowanie małej dawki początkowej inhibitora ACE i stopniowe zwiększanie dawki.

W przypadku zastoinowej niewydolności serca leczenie należy rozpoczynać od bardzo małej dawki inhibitora ACE, możliwie po zmniejszeniu dawki stosowanego leku moczopędnego powodującego utratę potasu.

We wszystkich przypadkach, w pierwszych tygodniach leczenia inhibitorem ACE należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu).

Inne preparaty powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (stosowana dożylnie), gliko- i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd i preparaty

przeczyszczające pobudzające perystaltykę jelit

Zwiększone ryzyko hipokaliemii. Należy monitorować stężenie potasu w osoczu i wyrównać je w razie potrzeby.

Jest to szczególnie istotne w przypadku jednoczesnego leczenia preparatami naparstnicy. Należy stosować preparaty przeczyszczające, które nie pobudzają perystaltyki.

Preparaty moczopędne, które mogą powodować hipokaliemię (bumetanid, furosemid, piretanid, tiazydy i ksypamid)

Zwiększone ryzyko hipokaliemii. W związku z powyższym należy monitorować stężenie potasu w osoczu i wyrównać je w razie potrzeby.

Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy nawodnić pacjenta i monitorować czynność nerek na początku leczenia.

Preparaty naparstnicy

Hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka toksyczności naparstnicy.

Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu oraz wykonywać badania EKG, a w razie konieczności dostosować leczenie.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć**Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)**

Chociaż rozsądne leczenie skojarzone jest korzystne dla niektórych pacjentów, może stale występować ryzyko hipokaliemii lub hiperkaliemii (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu oraz wykonywać badania EKG, a w razie konieczności dostosować leczenie.

Metformina

Zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej przez metforminę z powodu możliwości czynnościowej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem leków moczopędnych, zwłaszcza diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 15 mg/l (135 μ mol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 μ mol/l) u kobiet.

Jodowe preparaty kontrastujące

Zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek w przypadku odwodnienia spowodowanego przez leki moczopędne, zwłaszcza jeśli jodowe preparaty kontrastujące są stosowane w dużych dawkach. Przed podaniem preparatu zawierającego jod należy nawodnić pacjenta.

Preparaty przeciwdepresyjne typu imipraminy, neuroleptyki

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe oraz zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

Wapń (sole)

Ryzyko hiperkalcemii na skutek zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki.

Cyklosporyna, takrolimus

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, bez zmian stężenia cyklosporyny, nawet jeśli nie występuje niedobór wody/sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podawany ogólnie)

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego (z powodu zatrzymania wody/ sodu, spowodowanego kortykosteroidami).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Generalnie, podczas ciąży należy unikać stosowania preparatów moczopędnych i nigdy nie należy ich podawać w celu leczenia obrzęków fizjologicznych występujących u kobiet w ciąży. Leki moczopędne mogą powodować niedokrwienie łożyska i płodu, a także zaburzenia wzrostu płodu.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią (indapamid przenika do mleka kobiecego).

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

Produkt leczniczy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić różne reakcje na skutek zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub po dodaniu do leczenia innego preparatu przeciwnadciśnieniowego.

W wyniku tego zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Większość klinicznych działań niepożądanych lub dotyczących badań laboratoryjnych jest zależna od dawki.

Tiazydopodobne leki moczopędne, w tym indapamid, mogą powodować następujące działania niepożądane, sklasyfikowane według następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nie znana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Badania diagnostyczne

Podczas badań klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu $< 3,4$ mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów, a stężenie potasu $< 3,2$ mmol/l u 4% pacjentów po 4-6 tygodniach leczenia.

Po 12 tygodniach leczenia, średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.

Bardzo rzadko: hiperkalcemia.

Częstość nie znana:

- niedobór potasu z hipokaliemią, szczególnie ciężki w niektórych grupach dużego ryzyka (patrz punkt 4.4),
- hiponatremia z hipowolemią powodująca odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Równoczesna utrata chlorków może powodować wtórną, wyrównawczą zasadowicę metaboliczną; jej częstość i nasilenie są małe,
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz glukozy w osoczu podczas leczenia: należy bardzo uważnie rozważyć stosowanie tych diuretyków u pacjentów z dną moczanową lub cukrzycą.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, parestezje.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: wymioty.

Rzadko: nudności, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: niewydolność nerek

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych i astmatycznych:

Często: wysypka plamkowo-grudkowa.

Niezbyt często: plamica.

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy i (lub) pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona.

Częstość nie znana: możliwe zaostrzenie istniejącego wcześniej ostrego toczenia rumieniowego uogólnionego, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby.

Częstość nie znana: w przypadku niewydolności wątroby może wystąpić encefalopatia wątrobowa (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie stwierdzono toksyczności indapamidu do dawki 40 mg, tj 27 razy większej niż dawka terapeutyczna.

Objawy ostrego zatrucia to przede wszystkim zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia). Klinicznie mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, kurcze mięśni, zawroty głowy, senność, dezorientacja, wielomocz lub skąpomocz z możliwością wystąpienia bezmocz (spowodowanego hipowolemią).

Leczenie

Wstępne postępowanie obejmuje szybką eliminację zażytego preparatu (preparatów) poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie wyrównanie zaburzeń wodno - elektrolitowych w specjalistycznym ośrodku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne o umiarkowanym działaniu z wyłączeniem tiazydów, sulfonamidy

Kod ATC: C03BA11

Indapamid jest pochodną sulfonamidową posiadającą pierścień indolowy, o działaniu farmakologicznym podobnym do diuretyków tiazydowych, która działa poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków oraz, w mniejszym stopniu, potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wydalanie moczu i powodując działanie przeciwnadciśnieniowe.

W badaniach II i III fazy podczas monoterapii wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje podczas stosowania dawek, powodujących łagodne działanie moczopędne.

Przeciwnadciśnieniowe działanie indapamidu jest związane z poprawą podatności tętnic i zmniejszeniem oporu tętniczek oraz całego oporu obwodowego.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne wykazują plateau działania terapeutycznego po przekroczeniu pewnej dawki, podczas gdy nasilają się działania niepożądane. Jeśli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego podawania indapamidu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid nie wpływa na:

- metabolizm lipidów: trójglicerydów, cholesterolu LDL i HDL,
- metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Preparat INDASTAD występuje w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w których substancja czynna jest rozproszona w matrycy w sposób, który umożliwia przedłużone uwalnianie indapamidu.

Wchłanianie

Indapamid wchłania się szybko i całkowicie w przewodzie pokarmowym.

Obecność pokarmu zwiększa nieznacznie szybkość wchłaniania, ale nie ma wpływu na ilość wchłoniętego preparatu.

Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu dawki pojedynczej występuje po około 12 godzinach od zażycia, podawanie wielokrotne zmniejsza różnice stężeń w surowicy pomiędzy kolejnymi dawkami. Występuje zmienność osobnicza.

Dystrybucja

Wiązanie indapamidu z białkami osocza wynosi 79%. Osoczowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Stan stacjonarny występuje po 7 dniach. Podanie wielokrotne nie powoduje kumulacji.

Metabolizm

Eliminacja występuje głównie przez nerki (70% dawki) i z kałem (22%) w postaci nieczynnych metabolitów.

Pacjenci z grup dużego ryzyka

W przypadku niewydolności nerek parametry farmakokinetyczne nie ulegają zmianie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Największe dawki podawane doustnie u różnych gatunków zwierząt (40 do 8000 razy większe niż dawka terapeutyczna) powodowały nasilenie właściwości moczopędnych indapamidu. Główne objawy zatrucia podczas badań ostrej toksyczności z indapamidem podawanym dożylnie lub dootrzewnowo były zależne od farmakologicznego działania indapamidu, tj. zwolnienie oddechu i rozszerzenie naczyń obwodowych. Indapamid nie wykazuje właściwości mutagennych i rakotwórczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań: 10, 15, 30, 50, 60, 90, 100 tabletek.

Blister PVC/Aluminum.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel

Niemcy

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