

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relifex, 500 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg nabumetonu (*Nabumetonum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane koloru ciemnoczerwonego, oznaczone napisem "Relifex" z jednej oraz liczbą „500” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nabumeton jest niekwasowym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) o względnie słabym działaniu hamującym syntezę prostaglandyn. Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego, szybko ulega przemianom metabolicznym w wątrobie do kwasu 6-metoksy-2-naftylooctowego (6-MNA), który jest jego głównym, czynnym metabolitem wykazującym silne działanie hamujące syntezę prostaglandyn.

Produkt leczniczy wskazany jest do stosowania w chorobie zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów, w których konieczne jest leczenie przeciwzapalne i przeciwbólowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dobową to dwie tabletki (1g) stosowane jako jedna dawka wieczorem.

W przypadku ciężkich albo długo utrzymujących się dolegliwości, lub też w okresie zaostrzeń choroby, można dodatkowo stosować jedną lub dwie tabletki produktu leczniczego (od 500 mg do 1g) podawane rano.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku podeszłym

Tak jak w przypadku wielu innych produktów leczniczych stężenie nabumetonu we krwi może być zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku. W tej grupie wiekowej nie należy stosować dawki większej niż 1 g, a w niektórych przypadkach dawka 500 mg może być wystarczająco skuteczna (Patrz również: punkt 4.4).

Dzieci

Ze względu na brak danych klinicznych, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Relifex u dzieci.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 ml/min do 49 ml/min) występuje 50% wzrost niezwiązanego 6-MNA w osoczu w związku z czym

konieczne może być zmniejszenie stosowanej dawki produktu leczniczego (patrz punkt: 4.4, 4.5).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Informacje na temat stosowania nabumetonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby są ograniczone. Biotransformacja nabumetonu w 6-MNA i późniejszy metabolizm 6-MNA na nieaktywne metabolity jest zależna od czynności wątroby i może być zmniejszona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (w wywiadzie lub biopsją potwierdzającą marskość wątroby).

Sposób podawania

Doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Relifex jest przeciwwskazane:

- u pacjentów którzy wcześniej wykazywali nadwrażliwość na nabumeton lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u kobiet w trzecim trymestrze ciąży;
- u pacjentów z czynną, niedawno przebytą lub nawracającą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby;

u pacjentów, u których wystąpiły objawy astmy, pokrzywka lub inne objawy alergiczne w wyniku podania salicylanów lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (podczas leczenia NLPZ opisano przypadki ciężkich reakcji podobnych do anafilaksji, które rzadko kończyły się zgonem pacjenta).

- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania niektórych leków z grupy wybiórczych inhibitorów COX2 stwierdzono zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgu i zgon. Dostępne obecnie dane nie pozwalają stwierdzić, czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem nabumetonu i ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewod pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania nabumetonu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni nabumetonem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować

przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, obejmujących krwawienie, chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy i perforację żołądka lub jelit, które mogą zakończyć się zgonem pacjenta. Działanie te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia bez objawów poprzedzających. U osób w podeszłym wieku ryzyko to jest większe. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się proporcjonalnie do dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie (zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją w przeszłości), u osób w podeszłym wieku, osłabionych lub u osób z zapaleniem błony śluzowej jelit. Pacjenci ci powinni być leczeni możliwie najmniejszymi dawkami. Pacjenci z zaburzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące przewodu pokarmowego (zwłaszcza objawy krwawienia). Należy zachować szczególną ostrożność stosując NLPZ jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takimi jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, inne NLPZ lub leki przeciwplatekcyjne takie jak aspiryna. W przypadku stwierdzenia krwawienia lub choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjenta otrzymującego nabumeton, ten produkt leczniczy należy odstawić.

U pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy lekarz musi rozważyć korzyści z terapii nabumetonem w odniesieniu do potencjalnego ryzyka, wdrożyć właściwe leczenie choroby wrzodowej oraz systematycznie monitorować stan pacjenta.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem nabumetonu, które trwały od kilku miesięcy do ośmiu lat, czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, duże krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja wystąpiły u około 0,3% pacjentów leczonych przez 3 do 6 miesięcy, u około 0,5% pacjentów leczonych przez 1 rok i u 0,8% pacjentów leczonych przez 2 lata., Lekarze powinni zachować szczególną ostrożność w związku z możliwością wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, krwotoku z przewodu pokarmowego lub perforacji, nawet u pacjentów, u których nie wystąpiła choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby:

Pacjenci z objawami niewydolności wątroby powinni być wnikliwie monitorowani, aby nie dopuścić do ewentualnego pogorszenia niewydolności wątroby podczas leczenia nabumetonem. W takim przypadku produkt leczniczy należy odstawić. Tak jak w przypadku stosowania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych mogą wystąpić zmiany we wskaźnikach czynności wątroby. Rzadko, zgłaszano również przypadki wystąpienia żółtaczki oraz niewydolności wątroby (niektóre zakończone zgonem pacjenta).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

Metabolity produktu leczniczego Relifex wydalone są głównie w moczu. W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny w przedziale od 30 ml/min do 49 ml/min) obserwowano wzrost o 50% stężenia wolnej frakcji 6-MNA w osoczu, w związku z czym może nastąpić konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), jeżeli niewydolność nerek nasili się, może nastąpić konieczność przerwania leczenia produktem leczniczym Relifex. Badania laboratoryjne należy wykonać na początku leczenia, po kilku tygodniach, jak również zawsze w uzasadnionych przypadkach.

Zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej podczas leczenia pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nerek konieczne jest prowadzenie regularnej kontroli przebiegu leczenia.

U pacjentów otrzymujących NLPZ bardzo rzadko zgłaszano również ciężkie reakcje skórne (niekiedy zakończone zgonem pacjenta), takie jak złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella). Pacjentów należy poinformować o objawach i oznakach ciężkich reakcji skórnych, zaś w przypadku wystąpienia wysypki lub jakichkolwiek objawów nadwrażliwości produkt leczniczy należy odstawić.

Z uwagi na fakt, iż u niektórych pacjentów obserwowano wystąpienie obrzęków obwodowych, produkt leczniczy Relifex należy stosować z dużą ostrożnością u osób z nadmierną retencją płynów, z nadciśnieniem lub z niewydolnością krążenia.

Opisywano przypadki zaburzenia widzenia (zmniejszenie ostrości widzenia oraz widzenie zamglone) podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym nabumetonu. Pacjenci, u których wystąpiły takie zaburzenia powinni zostać poddani badaniu oftalmologicznemu.

U osób przyjmujących jednocześnie doustne kortykosteroidy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, łącznie z możliwą perforacją i krwawieniem.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Stosowanie nabumetonu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę, lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania nabumetonu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Posiłki i mleko przyspieszają wchłanianie produktu leczniczego, jednak całkowita ilość czynnego metabolitu nabumetonu w osoczu, pozostaje niezmienną. Cymetydyna, leki zobojętniające zawierające aluminium, paracetamol lub kwas acetylosalicylowy nie wpływają na dostępność biologiczną głównego, czynnego metabolitu nabumetonu.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania więcej, niż jednego niesteroidowego leku przeciwzapalnego.

Kortykosteroidy podawane jednocześnie z nabumetonem mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoku.

Z powodu dużego powinowactwa do białek osocza, nabumeton może wypierać inne produkty lecznicze z tych połączeń. W związku z tym zaleca się ostrożność i monitorowanie ewentualnych objawów przedawkowania zawsze, wtedy, kiedy są stosowane jednocześnie z nabumetonem, np. leki przeciwzakrzepowe, pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy, hydantoina.

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu jednoczesnego stosowania nabumetonu i warfaryny, jednakże zgłaszano przypadki wydłużenia czasu protrombinowego, które należy brać pod uwagę podając nabumeton z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne zwiększają stężenie w osoczu glikozydów nasercowych, litu i metotreksatu. Mogą także zmniejszać skuteczność terapeutyczną leków moczopędnych i leków przeciwnadciśnieniowych i mogą powodować hiperkaliemię, jeżeli zostaną podane razem z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. Nie przeprowadzono badań

dotyczących interakcji nabumetonu z tymi lekami, w związku z czym zaleca się ostrożność podczas ich równoczesnego podawania.

4.6 Ciąża lub laktacja

Brak danych dotyczących stosowania nabumetonu u kobiet w ciąży.

Stosowanie nabumetonu podczas dwóch pierwszych trymestrów ciąży powinno być ograniczone do sytuacji, w których potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu lub dla noworodka.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować u płodu uszkodzenie serca, płuc (nadciśnienie płucne i przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego), nerek lub zmniejszać czynność skurczową macicy.

Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Relifex w trzecim trymestrze ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane.

W mleku karmiących szczurów wykryto obecność czynnego metabolitu nabumetonu, nie wiadomo jednak, czy nabumeton przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu nabumetonu u karmionych piersią niemowląt, opierając się na ocenie korzyści ze stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub o odstawieniu produktu leczniczego.

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

W przypadku pojawienia się zawrotów głowy lub innych zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego podczas przyjmowania produktu leczniczego Relifex, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych z uwzględnieniem podziału nasilenia objawów, rodzaju występujących objawów, układów, których dotyczą lub według częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) z uwzględnieniem pojedynczych przypadków.

Bardzo często, często oraz niezbyt często występujące działania niepożądane określone były głównie na podstawie danych z badań klinicznych. Nie brano pod uwagę działań niepożądanych związanych z placebo i lekami porównawczymi w ostatecznych analizach.

Rzadko i bardzo rzadko występujące działania niepożądane określone były głównie na podstawie danych z raportów spontanicznych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: anafilaksja, reakcje rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: dezorientacja, nerwowość, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: senność, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, choroby oczu

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szумы uszne, zaburzenia słuchu

Zaburzenia naczyniowe

Często: zwiększenie ciśnienia tętniczego

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, zaburzenia oddychania, krwawienie z nosa

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, zaparcie, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, bóle brzucha, wzdęcia

Niezbyt często: choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego, zaburzenia przewodu pokarmowego, smoliste stolce, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd

Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, pokrzywka, pocenie się

Bardzo rzadko: zespół Lyella, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, pseudoporfiria, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia układu moczowego

Bardzo rzadko: niewydolność nerek, zespół nerczycowy

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: nadmierne krwawienie miesięczne

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: obrzęki

Niezbyt często: astenia, zmęczenie

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: nieprawidłowe wskaźniki czynności wątroby

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolność ci serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z zastosowaniem dawki większej niż 1 g nie obserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Jednak zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum. Aktywny metabolit - 6-MNA nie poddaje się dializie. Postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje płukanie żołądka oraz podawanie węgla aktywowanego do 60 g w dawkach podzielonych. Ponadto należy prowadzić leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne.
Kod ATC: M 01 AX 01

Relifex jest niekwasowym, niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, o względnie słabym działaniu hamującym syntezę prostaglandyn, który w badaniach farmakologicznych wykazuje właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Tak, jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, mechanizm jego działania nie jest całkowicie znany. Jednakże, zdolność hamowania syntezy prostaglandyn może wskazywać na działanie przeciwzapalne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu radiologicznym z zastosowaniem nabumetonu znakowanego izotopem promieniotwórczym, stwierdzono, iż po podaniu doustnym, 80% podanej dawki nabumetonu ulega wydaleniowi w moczu, co wskazuje, że nabumeton dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie nabumetonu w osoczu, ze względu na jego szybką biotransformację jest poniżej progu wykrywalności. Głównym, czynnym metabolitem nabumetonu jest kwas 6-metoksy-2-naftalenooctowy (6 MNA). Po podaniu doustnym jednej dawki 1000 mg nabumetonu, około 35% przekształca się w 6 MNA, a 50% przekształca się w niezidentyfikowane metabolity, które są następnie wydalone w moczu. 6 MNA w ponad 99% łączy się z białkami osocza. Frakcja wolna jest zależna od całkowitego stężenia 6 MNA i jest proporcjonalna do podanej dawki, w przedziale od 1000 mg do 2000 mg.

Po zastosowaniu doustnym nabumetonu w dawkach 1000 mg lub 2000 mg parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi były następujące:

	Dorośli Średnia +/- OS.	Dorośli średnia +/- OS.	Osoby w podeszłym wieku średnia +/- OS.
Skrót			
(Jednostki)	1000 mg n = 31	2000 mg n = 12	1000 mg n = 27
t _{max} (godziny)	3,0 (1,0-12,0)	2,5 (1,0-8,0)	4,0 (1,0-10,0)
t _{1/2} (godziny)	22,5 +/- 3,7	26,2 +/- 3,7	29,8 +/- 8,1

Cl ss/F (ml/min)	26,1 +/- 17,3	21,0 +/- 4,0	18,6 +/- 13,4
Vd ss/F (L)	55,4 +/- 26,4	53,4 +/- 11,3	50,2 +/- 25,3

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono istotnych działań poza wymienionymi w innych punktach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloskrobia sodowa

Sodu laurylosiarczan

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry OY-7629 Red (hypromeloza, talk, koszenila E120, makrogol 400, tytanu dwutlenek E171, żelaza tlenek żółty E172)

Aromat karmelowy

Sacharyna sodowa

Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 szt. -2 blistry po 10 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex TW8 9GS

Wielka Brytania

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

Pozwolenie nr R/0870

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

15-02-1993 / 23-03-1999, 30-04-2004, 29-04-2005, 07-11-2007

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

GDS 2006_16