

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novothyral 75,
75 µg + 15 µg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne:

Jedna tabletkę preparatu Novothyral 75 zawiera: 75 mikrogramów soli sodowej lewotyroksyny oraz 15 mikrogramów soli sodowej liotyroniny.

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę jednowodną, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białawe, okrągłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie:

Tabletkę można dzielić na połowę.

Novothyral 75: na górnej powierzchni tabletki wytłoczone oznakowanie: EM 44

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Substytucyjne leczenie niedoczynności tarczycy każdego pochodzenia:

- pierwotna niedoczynność tarczycy (dziedziczna lub nabyta, np. po chirurgicznych operacjach, napromienianiu, przyjmowaniu leków),
- wtórna niedoczynność tarczycy.

W stanie eutyreozy:

- profilaktyka nawracającego wola, po jego resekcji
- leczenie nienowotworowego wola.

Leczenie supresyjne i substytucyjne w nowotworze złośliwym tarczycy, przede wszystkim po tyroidektomii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U poszczególnych pacjentów występują różnice pod względem skuteczności i tolerancji hormonów tarczycy. Z tego powodu kliniczna obserwacja pacjenta oraz kontrola stężenia hormonów ma decydujące znaczenie dla leczenia (liotyronina, TSH).

W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę dobową lub przerwać podawanie leku na okres kilku dni. Od razu po stwierdzeniu ustąpienia działań niepożądanych można kontynuować leczenie, dawkując ostrożnie.

Zaleca się stosowanie następujących dawek (wartości orientacyjne):

Niedoczynność tarczycy

- Dzieci w wieku 4-12 lat:

1/2 - 1 tabletka preparatu Novothyral 75 na dobę
lub 1/2 - 1 tabletka preparatu Novothyral na dobę.

Młodzież i dorośli:

1/2 - 2 tabletki preparatu Novothyral 75 na dobę
lub 1/2 - 2 tabletki preparatu Novothyral na dobę.

Zwykle dawka początkowa wynosi 1/2 tabletki preparatu Novothyral 75 lub Novothyral na dobę.

W zależności od indywidualnej tolerancji, dawka dobową jest co dwa tygodnie zwiększana o 1/2 tabletki preparatu Novothyral 75 lub Novothyral.

Dla młodzieży i dorosłych obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

Wole nienowotworowe

1/2 - 1 tabletka preparatu Novothyral 75 na dobę
lub 1/2 - 1 tabletka preparatu Novothyral na dobę

Zapobieganie nawrotom wola po resekcji wola

1/2 - 1 tabletka preparatu Novothyral 75 na dobę
lub 1/2 - 1 tabletka preparatu Novothyral na dobę

Stan po operacji z powodu złośliwego nowotworu tarczycy

2 - 3 tabletki preparatu Novothyral 75 na dobę
lub 1 - 2 tabletki preparatu Novothyral na dobę

Należy zachować szczególną ostrożność stosując terapię hormonami tarczycy w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, dzieci, pacjentów z chorobą wieńcową oraz pacjentów z ciężką, długo istniejącą niedoczynnością tarczycy.

Należy wybrać małą dawkę początkową i powoli ją zwiększać, wykonując częste kontrolne oznaczenia hormonów tarczycy oraz zachowując dłuższe odstępy.

Pacjenci w podeszłym wieku, z małą masą ciała oraz pacjenci z dużym wolem guzowatym, zgodnie z doświadczeniem, wymagają stosowania mniejszej dawki całkowitej.

U pacjentów w podeszłym wieku powinno się dodatkowo podawać większą dawkę lewotyroksyny, natomiast mniejszą dawkę liotyroniny niż zwykle.

Sposób podawania

Całkowitą dawkę dobową przyjmuje się rano na czczo, pół godziny przed śniadaniem,

bez rozgryzania tabletki wraz z niewielką ilością płynu (np. pół szklanki wody).

Czas trwania leczenia

W przypadku niedoczynności tarczycy oraz tyroidektomii z powodu złośliwego nowotworu tarczycy terapia jest prowadzona zazwyczaj przez całe życie, natomiast w przypadku wola z eutyreozą i profilaktyki nawrotów wola w zależności od indywidualnych okoliczności przez okres od kilku miesięcy nawet do końca życia.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne: sól sodową lewotyroksyny, sól sodową liotyroniny lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

Nie leczone: niedoczynność kory nadnerczy, niedoczynność przysadki lub nadczynność tarczycy.

Terapii preparatem Novothyral nie wolno rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, ostrym zapaleniem mięśnia sercowego i ostrym zapaleniem trzustki. Podczas ciąży jest przeciwwskazane jednoczesne przyjmowanie lewotyroksyny/liotyroniny i tyreostatyku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć występowanie następujących chorób lub je leczyć: niewydolność wieńcowa, dusznica bolesna, miażdżycę tętnic, nadciśnienie, niewydolność przysadki mózgowej lub kory nadnerczy, autonomiczna czynność tarczycy.

U pacjentów z niewydolnością wieńcową, niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca typu tachykardii należy unikać nawet niewielkiej nadczynności tarczycy wywołanej lekami. W takich przypadkach należy częściej kontrolować parametry hormonów tarczycy.

W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy należy przed rozpoczęciem terapii zastępczej wyjaśnić jej przyczynę i w razie potrzeby przy współistnieniu niewydolności kory nadnerczy rozpocząć odpowiednią terapię zastępczą.

W razie podejrzenia autonomicznej czynności tarczycy należy przeprowadzić test z TRH lub badanie scyntygraficzne z hamowaniem czynności tarczycy.

W terapii za pomocą lewotyroksyny/liotyroniny u kobiet z niedoczynnością tarczycy w okresie pomenopauzalnym, które są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia osteoporozy, w celu uniknięcia wystąpienia przekraczających fizjologiczne wartości stężeń lewotyroksyny/liotyroniny należy ściśle kontrolować czynność tarczycy.

Lewotyroksyny/liotyroniny nie wolno stosować u pacjentów z nadczynnością tarczycy, z wyjątkiem terapii skojarzonej przy leczeniu nadczynności tarczycy tyreostatykami.

W czasie prowadzonego indywidualnie dostosowanego leczenia lewotyroksyną/liotyroniną przy zmianie preparatu należy kontrolować oznaczenia laboratoryjne i kliniczną odpowiedź pacjenta. W danym wypadku może okazać się potrzebne dopasowanie dawki.

Produkt leczniczy zawiera laktozę i z tego względu pacjenci z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, z niedoborem laktazy typu Lapp albo zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować preparatu Novothyral.

Pacjenci chorzy na cukrzycę oraz pacjenci leczeni lekami przeciwzakrzepowymi, patrz pkt. 4.5.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ hormonów tarczycy na inne produkty lecznicze:

Leki przeciwcukrzycowe:

Hormony tarczycy mogą zmniejszać działanie obniżające stężenie cukru.

Z tego powodu u chorych na cukrzycę należy przede wszystkim na początku leczenia hormonami tarczycy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi i w razie potrzeby dopasować dawkowanie leku obniżającego stężenie cukru.

Pochodne kumaryny:

Lewotyroksyna/liotyronina może nasilać działanie preparatów przeciwzakrzepowych wypierając je z wiązań z białkami osocza, a przez to nasilać ryzyko krwawień do OUN i przewodu pokarmowego, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku. Z tego względu należy regularnie kontrolować wskaźniki krzepliwości na początku leczenia (lub przy zmianie dawki) i podczas terapii skojarzonej. Jeśli to konieczne należy dostosować dawkę leku przeciwzakrzepowego.

Inhibitory proteazy

Inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, lopinawir) mogą wpływać na działanie lewotyroksyny.

Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów hormonów tarczycy.

W razie konieczności należy dostosować dawkę preparatu Novothyral.

Następujące produkty lecznicze nasilają działanie hormonów tarczycy

Salicylany, dikumarol, furosemid, klofibrat:

Salicylany, dikumarol, furosemid w dużych dawkach (250 mg), klofibrat i inne substancje mogą wypierać lewotyroksynę/liotyroninę z połączeń z białkami osocza, co może prowadzić do zwiększenia wartości fT4.

Fenytoina

Fenytoina może wpływać na działanie lewotyroksyny poprzez wypieranie jej z wiązań z białkami osocza, w ten sposób podwyższając poziom fT4 i fT3. Z drugiej strony fenytoina przyspiesza metabolizm lewotyroksyny w wątrobie. Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów tarczycy.

Szybkie dożylnie podanie fenytoiny może prowadzić do pojawienia się podwyższonych stężeń w osoczu wolnej lewotyroksyny, jak również liotyroniny, a w pojedynczych przypadkach zwiększa możliwość powstania zaburzeń rytmu serca.

Następujące produkty lecznicze osłabiają działanie hormonów tarczycy

Sewelamer

Sewelamer może zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny. Z tego względu zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem ewentualnych zmian czynności tarczycy na początku lub pod koniec leczenia skojarzonego i w razie potrzeby dostosowanie dawki produktu leczniczego Novothyral.

Inhibitory kinazy tyrozynowej

Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. imatynib, sunitynib) mogą obniżać skuteczność lewotyroksyny. Z tego względu zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem ewentualnych zmian czynności tarczycy na początku lub pod koniec jednoczesnego leczenia i w razie potrzeby dopasowanie dawki produktu leczniczego Novothyral.

Kolestyramina, kolestypol:

Żywyce jonowymienne, takie jak kolestyramina lub kolestypol hamują wchłanianie hormonów tarczycy. Dlatego Novothyral należy przyjmować 4-5 godzin przed przyjęciem tych produktów.

Preparaty zawierające sole glinu, preparaty zawierające żelazo, węglan wapnia:

Leki zawierające glin (zobojętniające kwas solny w żołądku, sukralfat) przedstawia się w literaturze jako potencjalnie zmniejszające działanie hormonów tarczycy.

Z tego powodu preparat Novothyral należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed podaniem leków zawierających glin.

Podobne zalecenia dotyczą produktów leczniczych zawierających żelazo oraz węglan wapnia.

Propylotiouracyl, glikokortykosteroidy, β -sympatykolytyki, amiodaron oraz środki kontrastowe zawierające jod:

Substancje te hamują przekształcanie T4 w T3 w tkankach obwodowych.

Z powodu dużej zawartości jodu *amiodaron* może wywołać zarówno nadczynność, jak i niedoczynność tarczycy. Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku wola guzkowego z możliwą nie rozpoznaną autonomiczną czynnością tarczycy.

Sertralina, chlorochina/proguanil:

Te substancje zmniejszają skuteczność hormonów tarczycy oraz doprowadzają do wzrostu stężenia TSH w surowicy.

Produkty lecznicze powodujące indukcję enzymów wątrobowych

Substancje powodujące indukcję enzymów wątrobowych, takie, jak barbiturany, karbamazepina, mogą zwiększyć klirens wątrobowy hormonów tarczycy.

Estrogeny:

Podczas przyjmowania zawierających estrogeny środków antykoncepcyjnych lub podczas pomenopauzalnej hormonalnej terapii zastępczej zapotrzebowanie na hormony tarczycy może się zwiększyć.

Interakcje z pokarmem

Produkty z soi:

Produkty z soi mogą zmniejszyć jelitowe wchłanianie preparatu Novothyral.

W związku z tym może być konieczne dostosowanie dawki preparatu Novothyral,

zwłaszcza na początku lub po zakończeniu suplementacji produktami zawierającymi soję.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Leczenie hormonami tarczycy powinno być prowadzone konsekwentnie, zwłaszcza w okresie ciąży i karmienia piersią.

Podczas ciąży może okazać się potrzebne zwiększenie stosowanej dawki.

Nie istnieją dowody na teratogeny wpływ leku i (lub) toksyczność dla płodu u ludzi podczas stosowania leku w dawkach terapeutycznych.

Nadmiernie wysokie stężenia hormonów tarczycy w czasie ciąży mogą mieć negatywny wpływ na płód i rozwój pourodzeniowy.

Terapia skojarzona nadczynności tarczycy lewotyroksyną/liotyroniną i lekami przeciwtarczycowymi jest przeciwwskazana w czasie ciąży. Takie skojarzenie mogłoby wymagać stosowania wyższych dawek leków przeciwtarczycowych, o których wiadomo, że przechodzą przez łożysko i indukują niedoczynność tarczycy u dziecka.

Lewotyroksyna/liotyronina przenikają do mleka matki podczas laktacji, niemniej jednak stężenie osiągnięte podczas stosowania zalecanych dawek terapeutycznych nie jest wystarczające aby mogło spowodować rozwój nadczynności tarczycy lub zahamować wydzielanie TSH u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań odnośnie wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Niemniej jednak, ponieważ lewotyroksyna i liotyronina są identyczne z występującymi naturalnie, nie oczekuje się, że preparat Novothyral mógłby wykazywać jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Jeśli produkt leczniczy Novothyral jest dawkowany zgodnie z zaleceniami oraz przeprowadzana jest kontrola parametrów klinicznych i chemicznych nie należy się spodziewać wystąpienia działań niepożądanych.

Jeżeli w pojedynczych przypadkach dojdzie do nietolerowania stosowanej dawki lub przedawkowania, to mogą, w szczególności przy szybkim zwiększaniu dawki, pojawić się na początku leczenia objawy kliniczne, które także występują w przebiegu nadczynności tarczycy, jak np. niemierność pracy serca (w tym migotanie przedsionków i skurcze dodatkowe), tachykardia, kołatanie serca, napady dusznicy bolesnej, bóle głowy, osłabienie i skurcze mięśni, uczucie gorąca, gorączka, wymioty, zaburzenia miesiączkowania, rzekomy guz mózgu, drżenie, wewnętrzny niepokój, bezsenność, nadmierne pocenie się, utrata masy ciała, biegunka.

W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę dobową leku lub odstawić lek na kilka dni. Po ustąpieniu działań niepożądanych można kontynuować leczenie przy ostrożnym dawkowaniu preparatu.

W przypadku nadwrażliwości na którykolwiek ze składników preparatu Novothyral mogą wystąpić reakcje uczuleniowe.

Opisywano przypadki obrzęku naczynioruchowego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może spowodować znaczne nasilenie metabolizmu (patrz punkt 4.8). U predysponowanych pacjentów odnotowano pojedyncze przypadki drgawek w momencie przekroczenia indywidualnej granicy tolerancji dawki.

Opisywano kilka przypadków nagłej śmierci sercowej u osób przez wiele lat nadużywających lewotyroksynę.

Postępowanie lecznicze

Podwyższona wartość T₃ stanowi bardziej wiarygodny wskaźnik przedawkowania niż podwyższone wartości T₄ lub fT₄.

W zależności od stopnia przedawkowania zaleca się przerwanie przyjmowania tabletek i kontrolne badanie pacjenta. Objawy mogą przybrać formę silnych działań beta-sympatykomimetycznych, takich jak tachykardia, stany lękowe, stan pobudzenia i hiperkineza. Za pomocą leków beta-adrenolitycznych można złagodzić dolegliwości. Po przyjęciu skrajnie dużych dawek może być pomocna plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony tarczycy.

Kod ATC: H03A A03

Hormony lewotyroksyna (T₄) i liotyronina (T₃) są wytwarzane w tarczycy i stamtąd przedostają się do krwi w proporcji 10 do 1 (T₄ do T₃).

W 80% główne miejsce wytwarzania liotyroniny znajduje się jednak w narządach obwodowych (w szczególności w wątrobie i nerkach). Tam mniej więcej taka sama część lewotyroksyny ulega przekształceniu w aktywną liotyroninę i metabolicznie nieaktywną formę “reverse T₃”. Liotyronina jest głównym hormonem produkowanym w tarczycy, podczas gdy lewotyroksyna musi być uznana za prohormon (lewotyroksyna działa około pięć razy słabiej niż liotyronina).

Podstawowy sposób działania hormonów tarczycy jako tak zwanych “hormonów indukujących” polega na indukowaniu transkrypcji genomu.

Oba hormony działają na:

- metabolizm glukozy, tłuszczów, białek i substancji mineralnych
- zużycie tlenu
- metabolizm tkanki kostnej, wzrost i dojrzewanie
- czynność serca, układu krążenia i mózgu
- jak również na inne hormony (w tym przypadku występują interakcje)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewotyroksyny sól sodowa podana doustnie na czczo jest wchłaniana maksymalnie w 80%, co wyraźnie zależy od podanej postaci preparatu, natomiast liotyronina podana doustnie jest wchłaniana w 78% – 95%.

Oba hormony są wchłaniane w przeważającej mierze z jelita cienkiego.

Początek działania po dożylnym podaniu lewotyroksyny i liotyroniny pojawia się w ciągu 24 godzin. Po jednorazowym podaniu liotyroniny maksymalne działanie osiągane jest po upływie około 2–3 dni. Po jednorazowym podaniu lewotyroksyny maksymalne działanie następuje po upływie mniej więcej 9 dni, przy czym do opóźnienia wystąpienia maksymalnego działania dochodzi prawdopodobnie wskutek przekształcenia w liotyroninę. Po doustnej, stałej monoterapii za pomocą lewotyroksyny początek działania występuje dopiero po upływie 3–5 dni.

Lewotyroksyna wiąże się z białkami osocza w 99,95%, natomiast liotyronina w 99,7%. Mniej więcej dwie trzecie ilości lewotyroksyny wiąże się z nośnikiem globulinowym (TBG), prawie jedna trzecia z nośnikiem prealbuminowym (TBPA), a niewielka część z albuminami. Liotyronina wiąże się w przeważającej mierze z TBG i tylko niewielka jej część z TBPA i albuminami. Wiązanie się lewotyroksyny w wysokim stopniu z białkami osocza wyjaśnia jej długi okres półtrwania wynoszący jeden tydzień oraz nieznaczną wartość współczynnika oczyszczania wynoszącą 1,2 l osocza/dzień/m² powierzchni ciała.

Nieznacznie niższy stopień wiązania liotyroniny z białkami osocza odpowiada za krótszy okres półtrwania wynoszący 1 dzień, jak również wyższy klirens metaboliczny wynoszący 15 l osocza/dzień/ m² powierzchni ciała.

W wyniku wiązania się w dużym stopniu z białkami osocza lewotyroksyna i liotyronina przechodzą jedynie w niewielkich ilościach do hemodializatu.

Osoczowy okres półtrwania lewotyroksyny i liotyroniny jest wydłużony w niedoczynności tarczycy, natomiast skrócony w nadczynności tarczycy.

Udowodniono, że podczas ciąży lub po terapii estrogenami wzrasta zdolność wiązania się obu hormonów. Zmniejszenie się zdolności wiązania się może wystąpić przy nasilonej hiponatremii (marskość wątroby), w związku z ciężkimi schorzeniami lub wskutek działania leków.

Oba hormony przechodzą przez łożysko jedynie w niewielkich, nie wywierających działania ilościach.

Podczas prawidłowego dawkowania, do mleka matki przenikają tylko niewielkie ilości.

Lewotyroksyna i liotyronina są metabolizowane w przeważającej części w narządach obwodowych (w szczególności w wątrobie, nerkach, mięśniach i mózgu).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra:

Lewotyroksyna i liotyronina wykazują bardzo małą toksyczność ostrą.

W przypadkach zatrucia (próby samobójcze) dawki do 10 mg lewotyroksyny były tolerowane bez powikłań. Nie potrzeba liczyć się z pojawieniem poważnych powikłań, chyba że występuje choroba wieńcowa.

Toksyczność przewlekła/podprzewlekła:

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzono u różnych gatunków zwierząt.

U szczurów po podaniu dużych dawek obserwowano objawy schorzenia wątroby, zwiększenie ilości występujących samoistnych zespołów nerczycowych oraz zmianę masy narządów. U psów nie zaobserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych.

Toksyczny wpływ na rozrodczość:

Hormony tarczycy przechodzą przez łożysko jedynie w niewielkiej części.

Zdobyto szerokie doświadczenie dotyczące leczenia lewotyroksyną we wszystkich okresach ciąży u ludzi. Nie ma żadnych danych świadczących o toksycznym działaniu na płód lub wywoływaniu wad rozwojowych. Podobnie nie ma żadnych podejrzeń powodowania upośledzenia płodności u kobiet i mężczyzn.

Mutagenność i karcynogenność:

Nie przeprowadzono długookresowych badań u zwierząt.

W odniesieniu do ludzi nie stwierdzono dotychczas żadnych danych sugerujących wystąpienie wad u potomstwa na skutek zmian w genomie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Żelatyna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

W celu ochrony przed światłem i wilgocią przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Preparat Novothyral jest zapakowany w blistry, które składają się z bezbarwnej, przejrzystej, podstawowej warstwy polipropylenowej i pokrywającej ją folii aluminiowej.

<i>Novothyral 75:</i>	50 tabletek (N2)
	100 tabletek (N3)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub pochodzące z niego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, Niemcy

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

R/1782

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

26 maja 1999 r., 03 marzec 2008 r.

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