

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Lecetax**, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 65,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym, okrągłe standardowo wklęsłe tabletki z wytłoczonym napisem „161” po jednej stronie i „H” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Lewocetyryzyna jest wskazana w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekana musi być przyjmowana doustnie, połykana w całości i popijana płynem. Można ją przyjąć z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Zaleca się przyjmowanie dawki raz na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się modyfikację dawki (patrz poniżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana).

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat dostosowanie dawki nie jest możliwe przy zastosowaniu tabletek powlekanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od wydolności nerek. Dawkowanie należy ustalić zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny ( $Cl_{kr}$ ) wyrażony w ml/min. Klirens kreatyniny

(ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl) posługując się następującym wzorem:

$$Cl_{kr} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥80	1 tabletką raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	50-79	1 tabletką raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30-49	1 tabletką co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	<30	1 tabletką co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci poddawani dializie	<10	Lek przeciwwskazany

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek, dawka musi być ustalana indywidualnie, na podstawie wartości klirensu nerkowego i masy ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania leku u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek zaleca się modyfikację dawki (patrz powyżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

Czas trwania leczenia

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy przez <4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć w zależności od przebiegu choroby; leczenie można przerwać zaraz po ustąpieniu objawów i podjąć ponownie, kiedy objawy powrócą. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy przez >4 dni w tygodniu lub utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania 5 mg lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych, obejmuje 6-miesięczny okres leczenia.

Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa dotyczy okresu do 1 roku.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, hydroksyzynę lub inne pochodne piperazyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać nie pozwala na właściwe dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie preparatu lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zaleca się ostrożność podczas przyjmowania leku z alkoholem (patrz: Interakcje).

Produktu nie należy 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**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z racematem cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). W badaniu po podaniu wielokrotnym teofiliny (400 mg raz na dobę) obserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (o 16%); jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na klirens teofiliny.

Stopień wchłaniania lewocetyryzyny nie zmniejsza się pod wpływem pokarmu, natomiast zmniejsza szybkość wchłaniania lewocetyryzyny.

U pacjentów wrażliwych, podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny jednocześnie z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność OUN może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, chociaż wykazano, że racemat cetyryzyny nie nasila działania alkoholu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania leku kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

Oczekuje się, że lewocetyryzyna jest wydzielana do mleka matki karmiącej i z powodu braku danych dotyczących stosowania lewocetyryzyny nie zaleca się jej stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia.

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ten produkt leczniczy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Porównawcze badania kliniczne nie wykazały, aby lewocetyryzyna w zalecanych dawkach osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Niemniej jednak u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego też, pacjenci, którzy zamierzają prowadzić pojazdy, wykonują potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługują maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat, u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg, wystąpiło, co najmniej jedno działanie niepożądane w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy otrzymującej placebo; 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z badania z powodu działań niepożądanych wynosił 1,0% (9 z 935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14 z 771) w grupie otrzymującej placebo.

Częstość działań niepożądanych została zdefiniowana w następujący sposób:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób, którym podawano lek w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie następujące działania niepożądane występowały z częstością 1% lub większą (często:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo:

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO - WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)
Ból głowy	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Senność	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Suchość w jamie ustnej	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Zmęczenie	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Obserwowano też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), takie jak osłabienie i ból brzucha.

Przypadki niepożądanego działania sedatywnego, takie jak: senność, zmęczenie i osłabienie występowały częściej po podaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg (8,1%) niż po podaniu placebo (3,1%).

Ponadto, oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych.

- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, w tym anafilaksja.
- Zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie, halucynacje, depresja.
- Zaburzenia układu nerwowego: drgawki.
- Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia.
- Zaburzenia serca: kołatanie serca, tachykardia.
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność.
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty.
- Zaburzenia wątroby: zapalenie wątroby.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, trwałe wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: ból mięśni.
- Badania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

#### 4.9 Przedawkowanie

##### a) Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania mogą obejmować senność u osób dorosłych a u dzieci początkowo pobudzenie i niepokój, a następnie senność.

##### b) Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znana specyficzna odtrutka dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeśli upłynęło niewiele czasu od przyjęcia leku należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyiny; kod ATC: R06A E09.

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H<sub>1</sub>.

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H<sub>1</sub> wynosi 115 ± 38 min. Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie lewocetyryzyny w dawce równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych badaniach przeprowadzonych z grupą kontrolną:

W badaniu, w którym porównywano wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohlaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie bąbla i rumienia; było ono najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny, (p<0,001) w porównaniu z placebo i desloratadyną.

Początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w zakresie kontroli objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od podania leku w kontrolowanych placebo badaniach w modelu komory do prowokacji alergenowej.

Badania *in vitro* (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezsrdódbłonkową migrację eozynofików przez komórki skóry i płuc. W eksperymentalnym badaniu farmakodynamicznym *in vivo* (technika okienek skórnych) u 14 dorosłych pacjentów, w porównaniu z placebo, wykazano trzy główne działania hamujące lewocetyryzyny w dawce 5 mg w ciągu pierwszych 6 godzin reakcji indukowanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń, zmniejszenie napływu eozynofików.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W niektórych badaniach wykazano, że lewocetyryzyna w istotnym stopniu łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkania nosa.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych pacjentów (w tym 276 leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy utrzymywały się przez 4 dni w tygodniu, przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i pyłki traw, wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i statystycznie istotnie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu wszystkich objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej przez cały czas trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna znacząco poprawiała jakość życia pacjentów.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci badano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci w wieku 6 do 12 lat odpowiednio z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach, lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała jakość życia pacjentów zależną od ich stanu zdrowia.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (85 pacjentów otrzymywało placebo i 81 pacjentów otrzymywało lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez okres ponad 6 tygodni). Leczenie lewocetyryzną powodowało znaczące zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu i przez cały okres leczenia w porównaniu do placebo. Lewocetyryzyna w porównaniu z placebo w znacznym stopniu poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów określaną na podstawie dermatologicznego indeksu jakości życia (ang. Dermatology Life Quality Index).

Za model badań o charakterze pokrzywki służyła przewlekła idiopatyczna pokrzywka. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych, niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka, rodzajów pokrzywek.

Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne:

Wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie jest związany ze stężeniami leku w osoczu. W zapisach EKG nie wykazano znaczącego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy i jest niezależna od dawki i czasu; wykazuje też małą zmienność międzypersonalną. Profil farmakokinetyczny jest taki sam w przypadku podania samego enancjomeru, jak i w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

### Wchłanianie

Lewocetyryzyna, po podaniu doustnym wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,9 h od podania. Stan stacjonarny jest osiągnięty po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie jest zależny od dawki ani od przyjmowania pokarmu, ale maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

### Dystrybucja

Brak danych dotyczących dystrybucji tkankowej u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w nerkach i wątrobie, najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego. Lewocetyryzyna w 90% wiąże się z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, ponieważ jej objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

### Biotransformacja

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne. Szlaki metaboliczne obejmują: utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilację oraz sprzężanie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem cytochromu CYP 3A4, podczas gdy utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne występujące po podaniu dawki doustnej 5 mg nie ma wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne ze względu na to, iż metabolizowana jest w niewielkim stopniu i nie hamuje przemian metabolicznych.

### Wydalenie

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi  $7,9 \pm 1,9$  godziny. Średni pozorny całkowity klirens wynosi  $0,63 \text{ ml/min/kg mc}$ . Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalone są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalone jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

#### Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek zaleca się dostosowanie przerw pomiędzy dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem, całkowity klirens leku z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego czterogodzinnego zabiegu hemodializy wynosiła <10%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Hypromeloza  
Makrogol 400  
Polisorbat 80

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium-OPA/Aluminium/PVC.

Wielkości opakowań:

Blistry zawierające 1, 2, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 i 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Axxon Sp. z o.o.  
ul. Puławska 314  
02-819 Warszawa

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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