

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Octaplex 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Octaplex występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji, zawiera ludzki kompleks protrombiny. Octaplex zawiera nominalnie:

Nazwa substancji czynnej	Octaplex Zawartość w fiołce (j.m.)	Octaplex Zawartość po rekonstytucji w 20 ml wody do wstrzykiwań (j.m./ml)
<i>Substancje czynne</i>		
Ludzki II czynnik krzepnięcia krwi	280 – 760	14 - 38
Ludzki VII czynnik krzepnięcia krwi	180 - 480	9 - 24
Ludzki IX czynnik krzepnięcia krwi	500	25
Ludzki X czynnik krzepnięcia krwi	360 - 600	18 - 30
<i>Dodatkowe substancje czynne</i>		
Białko C	260 - 620	13 - 31
Białko S	240 - 640	12 - 32

Zawartość białka całkowitego na fiołkę wynosi 260 - 820 mg. Aktywność swoista produktu wynosi $\geq 0,6$ j.m./mg białka, wyrażona jako aktywność czynnika IX.

Substancje pomocnicze uznane za wykazujące znaczące działanie lub wpływ: sól (75-125 mg w fiołce), heparyna (100 – 250 j.m. w fiołce, odpowiadających 0,2 – 0,5 j.m./j.m. czynnika IX).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek jest niebieskawo-białego koloru.

Rozpuszczalnik jest przejrzystym i bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych u pacjentów z nabytym niedoborem czynników krzepnięcia kompleksu protrombiny, takim jak niedobór spowodowany leczeniem antagonistami witaminy K lub w przypadku przedawkowania antagonistów witaminy K, gdy wymagane jest szybkie wyrównanie niedoboru.
- Leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych we wrodzonych niedoborach czynników krzepnięcia II i X zależnych od witaminy K, gdy oczyszczony produkt danego czynnika krzepnięcia nie jest dostępny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniżej zostały przedstawione jedynie ogólne zasady dawkowania. Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń krzepnięcia. Dawka i czas leczenia substytucyjnego zależą od ciężkości schorzenia, umiejscowienia i nasilenia krwawienia i od stanu klinicznego pacjenta.

Ilość i częstotliwość dawkowania powinny być obliczone indywidualnie dla każdego pacjenta. Odstęp pomiędzy dawkami powinien być dostosowany do czasu półtrwania poszczególnych czynników krzepnięcia kompleksu protrombiny (patrz punkt 5.2). Indywidualne dawkowanie może być jedynie ustalone na podstawie regularnego oznaczania ilości czynników krzepnięcia w osoczu pacjenta lub na podstawie całościowych testów oznaczania poziomu kompleksu protrombiny (czas protrombinowy, INR) i ciągłego monitorowania stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku dużych zabiegów operacyjnych wymagane jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez oznaczanie czynników krzepnięcia (użycie testów dla specyficznych czynników krzepnięcia i/lub testów oznaczania poziomu kompleksu protrombiny).

Krwawienia i profilaktyka krwawień w trakcie zabiegów operacyjnych w przypadku leczenia antagonistami witaminy K:

Dawka zależy od INR przed leczeniem i od INR docelowego. W tabeli podano przybliżone dawki (w ml/kg masy ciała rekonstruowanego produktu) wymagane w celu normalizacji INR ($\leq 1,2$ w przeciągu 1 godziny) w przypadku różnych wstępnych poziomów INR.

Wstępne INR	2 - 2,5	2,5 – 3	3 - 3,5	> 3,5
Przybliżona dawka* (w ml Octaplex/kg masy ciała)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

*Pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 3000 j.m. (120 ml Octaplex)

Korekta zaburzeń hemostazy spowodowanych antagonistami witaminy K trwa około 6-8 godzin. Jednakże, efekt działania witaminy K podanej jednocześnie występuje zwykle w przeciągu 4-6 godzin. Zatem, zwykle nie jest wymagane ponowne podawanie ludzkiego kompleksu protrombiny, gdy podano witaminę K.

Podane dawkowanie jest obliczone na podstawie danych doświadczalnych a odzysk i długość efektu działania mogą się różnić, dlatego obowiązkowe jest monitorowanie INR w trakcie leczenia.

Krwawienia i profilaktyka krwawień w trakcie zabiegów operacyjnych we wrodzonych niedoborach czynników krzepnięcia II i X zależnych od witaminy K, gdy nie jest dostępny produkt określonego czynnika krzepnięcia.

Wymagana dawka jest obliczona na podstawie danych doświadczalnych, że około 1 j.m. czynnika II lub X na kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika II lub X w osoczu odpowiednio o 0,02 i 0,017 j.m./ml.

Dawka podawanego określonego czynnika krzepnięcia jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które są zgodne z wzorcem WHO dla danego czynnika. Aktywność określonego czynnika krzepnięcia w osoczu jest wyrażona zarówno procentowo (w stosunku do normalnego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (zgodnie z międzynarodowym standardem dla określonego czynnika krzepnięcia).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika krzepnięcia jest równoważna zawartości w 1 ml normalnego osocza ludzkiego.

Na przykład, obliczenie wymaganej dawki czynnika X jest oparte na danych doświadczalnych, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika X na kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika X w osoczu o 0,017 j.m./ml. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:

Wymagana ilość jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika X (j.m./ml) x 59

gdzie 59 (ml/kg) jest wykładnikiem założonego odzysku.

Wymagane dawki dla czynnika II:

Wymagana ilość jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika II (j.m./ml) x 50

Jeżeli znane są indywidualne wartości odzysku, powinny być użyte do obliczeń.

Sposób podawania

Produkt należy rozpuścić zgodnie z instrukcją w punkcie 6.6.

Octaplex powinien być podany dożylnie. Infuzję należy rozpoczynać z szybkością 1 ml na minutę, następnie 2-3 ml na minutę, w warunkach aseptycznych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Znana alergia na heparynę lub małopłytkowość wywołana heparyną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Powinno się zasięgnąć rady specjalisty mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.

U pacjentów z nabytym niedoborem czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (np. w przypadku wpływu antagonistów witaminy K), Octaplex powinien być zastosowany jedynie, kiedy jest niezbędna szybka korekta poziomu kompleksu protrombiny, tak jak w przypadku dużych krwawień lub nagłych zabiegów operacyjnych. W innych przypadkach zmniejszenie dawki antagonistów witaminy K i/lub podanie witaminy K jest zwykle wystarczające.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K mogą mieć współistniejący stan nadkrzepliwości, który może się zaostrić po infuzji koncentratu kompleksu protrombiny.

We wrodzonym niedoborze danego czynnika krzepnięcia zależnego od witaminy K, powinno się zastosować określony produkt tego czynnika krzepnięcia jeżeli jest dostępny.

W przypadku pojawienia się reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, infuzję należy natychmiast wstrzymać. W przypadku wstrząsu, należy zastosować standardowe postępowanie medyczne w terapii wstrząsu.

Standardowe metody zapobiegające zakażeniom spowodowanym stosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badanie poszczególnych donacji i puli osocza w kierunku specyficznych markerów zakażenia i zastosowanie efektywnych metod w procesie wytwarzania w celu inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego, w przypadku podawania produktów otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza, możliwość przeniesienia czynnika zakaźnego nie może być całkowicie wykluczone. Dotyczy to także nieznanymi lub nowych wirusów i innych patogenów.

Zastosowane metody uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych takich jak HIV, HBV i HCV. Zastosowane metody mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych takich jak HAV i parwovirus B19. Parwovirus B19 może być niebezpieczny dla kobiet w ciąży

(zakażenie płodu) i dla pacjentów z niedoborami odporności lub nadmierną erytropoezą (np. w niedokrwistości hemolitycznej).

Szczególnie zaleca się zapisywanie nazwy i numeru serii produktu w przypadku każdorazowego podawania Octaplex, aby móc powiązać pacjenta z serią produktu.

Wskazane są odpowiednie szczepienia (przeciwno wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B) w przypadku regularnego/powtarzanego podawania produktów kompleksu protrombiny, otrzymywanych z ludzkiego osocza,

Występuje ryzyko zakrzepicy lub zespołu rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego u pacjentów zarówno z wrodzonym jak i nabytym niedoborem, leczonych ludzkim kompleksem protrombiny, zwłaszcza po powtarzanych dawkach. Pacjenci otrzymujący ludzki kompleks protrombiny powinni być ściśle obserwowani pod względem objawów i symptomów zespołu rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego lub zakrzepicy. Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, ścisły nadzór powinien być prowadzony po podaniu ludzkiego kompleksu protrombiny u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie, chorobą wątroby, w trakcie lub po zabiegach operacyjnych, u noworodków lub u pacjentów z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych lub zespołu rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. W każdym z tych przypadków potencjalne korzyści z leczenia powinny przewyższać ryzyko tych powikłań.

Nie ma dostępnych danych odnośnie zastosowania Octaplex w przypadku krwawienia okołoporodowego związanego z niedoborem witaminy K u noworodków.

Octaplex zawiera 75 – 125 mg sodu w fiolece. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty ludzkiego kompleksu protrombiny neutralizują efekt leczenia antagonistami witaminy K, ale nie są znane interakcje z innymi produktami leczniczymi.

Interakcje z testami biologicznymi:

W przypadku wykonywania testów krzepnięcia, które są zależne od heparyny, u pacjentów otrzymujących duże dawki ludzkiego kompleksu protrombiny, należy uwzględnić ilość heparyny, która jest substancją pomocniczą w podawanym produkcie.

4.6 Ciąża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania ludzkiego kompleksu protrombiny w trakcie ciąży i laktacji nie zostało ustalone.

Doświadczenia z zastosowaniem zwierząt nie są odpowiednie do oceny bezpieczeństwa w odniesieniu do ciąży, rozwoju zarodka/płodu, porodu i rozwoju poporodowego. Dlatego ludzki kompleks protrombiny powinien być zastosowany podczas ciąży i laktacji jedynie jeśli jest to ściśle wskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego:

- Leczenie substytucyjne może rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) prowadzić do powstawania przeciwciał obecnych w układzie krążenia, hamujących działanie jednego lub więcej czynników

- W trakcie badań klinicznych z Octaplex nie obserwowano występowania reakcji alergicznych lub anafilaktycznych i wzrostu temperatury ciała, ale takie działania rzadko mogą występować ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- Nie obserwowano wzrostu temperatury ciała ale rzadko może występować ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Zaburzenia naczyniowe:

- Występuje ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu ludzkiego kompleksu protrombiny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego:

- Rzadko może występować ból głowy ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Badania diagnostyczne:

- Rzadko obserwowano przejściowy wzrost poziomu transaminaz wątrobowych ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Inne:

Octaplex zawiera heparynę. Z tego powodu rzadko możliwe jest zaobserwowanie nagłego, wywołanego reakcją alergiczną, spadku liczby płytek krwi poniżej $100\ 000/\mu\text{l}$ lub 50% początkowej ich liczby (trombocytopenia typu II). U pacjentów, u których nie występowała uprzednio nadwrażliwość na heparynę, ten spadek liczby trombocytów może pojawić się 6-14 dni po rozpoczęciu leczenia. U pacjentów z wcześniejszą nadwrażliwością na heparynę ten spadek może wystąpić w ciągu kilku godzin.

Należy niezwłocznie przerwać leczenie preparatem Octaplex u pacjentów wykazujących taką reakcję alergiczną. Pacjentom tym nie wolno podawać w przyszłości produktów leczniczych zawierających heparynę.

Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Zastosowanie dużych dawek ludzkiego kompleksu protrombiny wiąże się z występowaniem przypadków zawału serca, rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Dlatego w przypadku przedawkowania, ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego wzrasta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, IX, II, VII i X czynnik krzepnięcia krwi w połączeniu, kod ATC: B02BD01.

Czynniki krzepnięcia II, VII, IX i X, które są syntetyzowane w wątrobie przy udziale witaminy K, są powszechnie nazywane kompleksem protrombiny.

Czynnik VII jest proenzymem aktywnego serynowo proteazowego czynnika VIIa, który inicjuje zewnątrzpochoďną drogę krzepnięcia. Kompleks czynnika tkankowego i czynnika VIIa aktywuje czynniki krzepnięcia X i IX, prowadząc do powstania czynnika IXa i Xa. Kolejno w trakcie aktywacji kaskady krzepnięcia, protrombina (czynnik II) jest aktywowana i przekształcana w trombinę. Działanie trombiny prowadzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i wytworzenia skrzepu. Naturalne powstawanie trombiny ma również istotne znaczenie w spełnianiu swojej roli przez płytki krwi w hemostazie pierwotnej.

Wyłączny ciężki niedobór czynnika VII prowadzi do zmniejszonego powstawania trombiny i skłonności do krwawień ze względu na zaburzenia powstawania fibryny i zaburzenia pierwotnej hemostazy. Wyłączny niedobór czynnika IX występuje w jednej z postaci hemofilii (hemofilia B). Wyłączny niedobór czynnika II lub czynnika X jest bardzo rzadki ale w ciężkiej formie prowadzi do skłonności do krwawień podobnej do tej w klasycznej hemofilii.

Nabyty niedobór czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K pojawia się w trakcie leczenia antagonistami witaminy K. Jeżeli niedobór ten jest duży prowadzi to do silnych skłonności do krwawień, charakteryzujących się krwawieniami do przestrzeni pozaotrzewnowej lub krwawieniami do mózgu raczej niż do mięśni i stawów. Ciężka niewydolność wątroby także prowadzi do znaczącego spadku poziomu czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K i klinicznej skłonności do krwawień, która jednakże ma często złożoną etiologię zależną od jednoczesnego krzepnięcia śródnaczyniowego o małym nasileniu, małej ilości płytek krwi, niedoboru inhibitorów krzepnięcia i zaburzonej fibrynolizy.

Zastosowanie ludzkiego kompleksu protrombiny prowadzi do wzrostu w osoczu czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K i może czasowo wyrównywać zaburzenia krzepnięcia u pacjenta z niedoborem jednego lub kilku tych czynników.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania w osoczu wynosi:

Czynnik krzepnięcia	okres półtrwania
Czynnik II	48 - 60 godzin
Czynnik VII	1,5- 6 godzin
Czynnik IX	20 - 24 godzin
Czynnik X	24 - 48 godzin

Octaplex jest podawany dożylnie, dlatego jest natychmiast dostępny w organizmie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma dostępnych danych przedklinicznych mających wpływ na bezpieczeństwo stosowania poza przedstawionymi w innych punktach ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Heparyna: 0,2 - 0,5 j.m./j.m. czynnika IX

Trisodu cytrynian dwuwodny

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Roztwór należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie z Octaplex zawiera:

- Fiolkę z proszkiem (szkło typu I) z korkiem (guma halobutyłowa) i wieczkiem typu flip-off (aluminium).
- Fiolkę z 20 ml wody do wstrzykiwań (szkło typu I lub typu II) z korkiem (guma halobutyłowa) i wieczkiem typu flip-off (aluminium).
- 1 zestaw do transferu (1 igła dwustronnie zakończona i 1 igła z filtrem).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przeczytać wszystkie instrukcje i postępować zgodnie z nimi!

Podczas opisanych poniżej czynności musi być zapewniona jałowość!

Produkt rozpuszcza się szybko w temperaturze pokojowej.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie należy używać roztworów mętnych lub zawierających cząstki stałe. Przed podaniem należy ocenić wzrokowo czy roztwór nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił zabarwienia.

Po przygotowaniu roztwór musi być niezwłocznie użyty.

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

Instrukcja rekonstytucji:

1. W razie potrzeby doprowadzić rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) i proszek w zamkniętych fiolkach do temperatury pokojowej. Ta temperatura powinna być utrzymywana podczas rekonstytucji.
Jeśli do ogrzewania jest używana kąpiel wodna, należy zwrócić uwagę aby unikać kontaktu wody z gumowymi korkami lub zamknięciami fiolek. Temperatura kąpieli wodnej nie powinna przekraczać 37°C.
2. Usunąć wieczka z fiolek z proszkiem i fiolek z wodą i przetrzeć gumowe korki gazikami nasączonymi alkoholem.
3. Usunąć osłonkę ochronną z krótkiego końca igły dwustronnie zakończonej, uważając aby nie dotknąć odkrytej części igły. Następnie przekłuć gumowy korek fiolki z wodą w jego części środkowej, igłą trzymaną w położeniu pionowym. W celu całkowitego pobrania płynu z fiolki z wodą, igłę należy wbić w korek w taki sposób aby przeszła przez korek i była widoczna w fiolce.
4. Usunąć osłonkę ochronną z drugiego, długiego końca igły dwustronnie zakończonej, uważając aby nie dotknąć odkrytej części igły. Trzymając fiolkę z wodą dnem do góry nad fiolką z proszkiem należy szybko przekłuć gumowy korek fiolki z proszkiem w jego środkowej części. Próżnia w fiolce z proszkiem spowoduje przemieszczenie się wody.

5. Usunąć dwustronnie zakończoną igłę z pustą fiolką, z fiołki z proszkiem, następnie powoli obracać fiolkę z proszkiem do czasu całkowitego rozpuszczenia. Octaplex rozpuszcza się szybko w temperaturze pokojowej, dając roztwór przezroczysty do lekko niebieskiego.

Jeśli proszek nie jest całkowicie rozpuszczony lub tworzy się substancja stała, nie należy używać produktu.

Instrukcja infuzji:

W celach zapobiegawczych należy zbadać tętno pacjenta przed i w czasie infuzji czynnika IX. Jeśli pojawi się znaczący wzrost tętna należy zwolnić szybkość infuzji lub przerwać podawanie.

1. Po tym jak proszek został poddany rekonstytucji w sposób opisany powyżej, należy usunąć ochronną osłonkę z igły z filtrem i przekłuć nią gumowy korek fiołki z roztworem.
2. Usunąć osłonkę z igły z filtrem i dołączyć 20 ml strzykawkę.
3. Obrócić fiolkę z dołączoną strzykawką do góry dnem i pobrać roztwór do strzykawki.
4. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
5. Po usunięciu filtra, wstrzyknąć roztwór powoli dożylnie, wstępnie 1 ml na minutę, następnie nie szybciej niż 2-3 ml na minutę.

Igła z filtrem jest wyłącznie do użytku jednorazowego. Zawsze należy używać igły z filtrem pobierając produkt do strzykawki. Do strzykawki nie powinna dostać się krew ze względu na ryzyko tworzenia skrzepów z fibryny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octapharma (IP) Limited
The Zenith Building
26 Spring Gardens
Manchester M2 1AB
Wielka Brytania

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

12767

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2007
<Data przedłużenia pozwolenia: 07.12.2009>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.05.2010