

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FENARDIN, 160 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 160 mg fenofibratu.

Każda kapsułka zawiera 8 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki zielono-pomarańczowe, wielkości 0 (część górna w kolorze zielonym, część dolna w kolorze pomarańczowym).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fenardin 160 mg jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych, terapii niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach:

- Leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii z niskim poziomem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez.
- Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.
- Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: Zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 160 mg fenofibratu, przyjmowana raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymagane jest zmniejszenie dawki. U tych pacjentów zaleca się stosowanie postaci farmaceutycznych zawierających mniejszą dawkę substancji czynnej (kapsułki fenofibrat 67 mg).

Dzieci i młodzież: Stosowanie dawki 160 mg u dzieci jest przeciwwskazane.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

W przypadku gdy stężenia lipidów w surowicy nie uległy zmniejszeniu w zadowalającym stopniu po kilkumiesięcznej (np. trzymiesięcznej) terapii fenofibratem, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia lub zastosowanie innego leku.

Pacjenci w podeszłym wieku: Zalecane jest stosowanie normalnego dawkowania jak u dorosłych.

Sposób podawania:

Kapsułki należy połykać w całości w trakcie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Niewydolność wątroby (łącznie z marskością żółciową).
- Niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min).
- Stosowanie u dzieci.
- Nadwrażliwość na fenofibrat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Stwierdzone reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne w okresie leczenia fibratami lub ketoprofenem.
- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki w przebiegu ciężkiej hipertrójglicerydemii.
- Stosowanie w okresie ciąży lub karmienia piersią: patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Tak jak w przypadku innych leków hipolipemizujących, u niektórych pacjentów obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz. W większości przypadków odchylenia te miały charakter przemijający, łagodny i bezobjawowy. Zaleca się kontrolowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy leczenia. Należy monitorować pacjentów, u których dojdzie do wzrostu aktywności aminotransferaz. W razie wzrostu aktywności AspAT lub AlAT powyżej trzykrotności górnej granicy normy leczenie powinno zostać przerwane.

Mięśnie

Przy podawaniu fibratów i innych leków hipolipemizujących obserwowano toksyczny wpływ na mięśnie, w tym rzadkie przypadki rabdomiolizy. Częstość występowania zaburzeń mięśniowych jest większa u pacjentów z hipoalbuminemią oraz z niewydolnością nerek w wywiadzie. Na wystąpienie toksycznego uszkodzenia mięśni mogą wskazywać następujące objawy: rozlane bóle mięśniowe, zapalenie mięśni, kurcze mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej i (lub) wyraźne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (wartości przekraczające pięciokrotnie górną granicę normy). W takich przypadkach należy zaprzestać podawania fenofibratu. Ryzyko wystąpienia toksycznego działania na mięśnie może być zwiększone przy leczeniu skojarzonym wraz z innymi fibratami lub inhibitorami reduktazy HMG-CoA, zwłaszcza jeśli wcześniej występowały choroby mięśni. W związku z tym fenofibrat jednocześnie ze statynami można stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką dyslipidemią oraz dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, u których w wywiadzie nie stwierdzono chorób mięśniowych. Leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, często kontrolując pacjentów pod kątem występowania zaburzeń mięśniowych.

Pacjenci przyjmujący estrogeny

U pacjentów przyjmujących estrogeny lub środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny należy ustalić, czy występująca hiperlipidemia ma charakter pierwotny czy wtórny (doustne estrogeny mogą powodować wzrost stężenia lipidów).

Do pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko miopatii lub rabdomiolizy należą osoby w podeszłym wieku (> 70 lat), pacjenci z chorobami mięśniowymi w wywiadzie indywidualnym lub rodzinnym, osoby z zaburzeniami czynności nerek, niedoczynnością tarczycy oraz osoby nadużywające alkoholu. U pacjentów tych należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki występowania zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat. Działanie to wskazywać może na brak skuteczności leczenia ciężkiej hipertrójglicerydemii, efekt bezpośredniego działania produktu leczniczego lub też działanie wtórne związane z obecnością kamieni w drogach żółciowych lub zastojem żółci blokujących przewód żółciowy wspólny.

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie powinno zostać przerwane, gdy stężenie kreatyniny przekroczy o ponad 50% górną granicę normy. Zaleca się kontrolowanie stężenia kreatyniny w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia.

Leczenie wstępne

Przed wdrożeniem leczenia należy wykonać badania laboratoryjne, które potwierdzą utrzymujący się charakter zaburzeń lipidowych. Należy dołożyć wszelkich starań, aby uzyskać kontrolę stężenia lipidów w surowicy przy pomocy odpowiedniej diety, ćwiczeń fizycznych i obniżenia masy ciała u pacjentów otyłych, a także leczenie innych schorzeń, takich jak cukrzyca i niedoczynność tarczycy, które mogą przyczyniać się do występowania zaburzeń lipidowych. Należy odstawić lub zastąpić leki o znanym działaniu podwyższającym stężenie trójglicerydów (beta-blokery, tiazidy, estrogeny), najlepiej przed rozpoczęciem leczenia obniżającego poziom trójglicerydów.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Fenofibrat nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku konieczności równoczesnego stosowania zaleca się zmniejszenie dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych o około jedną trzecią na początku leczenia, a następnie, w razie potrzeby, dostosowanie dawki w zależności od wartości czasu protrombinowego (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

Z tego względu nie zaleca się stosowania tych leków jednocześnie.

Cyklosporyna

Zgłoszono kilka ciężkich przypadków odwracalnych zaburzeń czynności nerek w trakcie jednoczesnego podawania fenofibratu i cyklosporyny. Z tego względu czynność nerek u pacjentów stosujących te leki jednocześnie powinna być dokładnie kontrolowana, a leczenie fenofibratem należy przerwać w razie znacznej lub istotnej zmiany parametrów laboratoryjnych.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA oraz inne fibraty

Patrz punkt 4.4.

W przypadku stosowania fenofibratu jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub innymi fibratami, wzrasta ryzyko działania toksycznego na mięśnie. Z tego względu, stosując te leki jednocześnie należy zachować ostrożność i monitorować pacjentów pod kątem objawów toksycznego oddziaływania na mięśnie.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych działań teratogennych. Działania embriotoksyczne obserwowano przy dawkach wywołujących zatrucie ciążowe (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Z tego względu fenofibrat można stosować w czasie ciąży jedynie po dokonaniu dokładnej analizy stosunku korzyści do ryzyka.

Brak danych dotyczących przenikania fenofibratu i (lub) jego metabolitów do mleka kobiecego.

Z tego względu nie należy stosować fenofibratu w okresie karmienia piersią.

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

Nie zanotowano wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: spadek stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: osłabienie popędu płciowego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: śródmiąższowe choroby płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia trawienia, zaburzenia żołądkowe i jelitowe (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcie) o umiarkowanym nasileniu.

Niezbyt często: podczas stosowania fenofibratu odnotowano przypadki zapalenia trzustki*.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: nieznaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często: kamica żółciowa.

Bardzo rzadko: epizody zapalenia wątroby. W razie wystąpienia objawów zapalenia wątroby (żółtaczką, świąd) należy oznaczyć parametry wątrobowe i w razie konieczności przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyny fotoalergiczne.

Rzadko: łysienie.

Bardzo rzadko: pojedyncze przypadki reakcji fotoalergicznych (nawet po kilku miesiącach leczenia bez powikłań) mogą przebiegać z rumieniem, powstawaniem pęcherzy oraz guzków na powierzchni skóry wystawionej na działanie promieni słonecznych lub światła UV (np. w solarium).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: rozlane bóle mięśniowe, zapalenie mięśni, kurcze mięśniowe i spadek siły mięśniowej.

Bardzo rzadko: rabdomioliza.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: wzrost stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: incydenty zakrzepowo-zatorowe (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*.

*W badaniu FIELD (kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym) przeprowadzonym z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowano znamienne statystycznie wzrost częstości zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,8% vs 0,5%; $p = 0,031$). W tym samym badaniu zgłoszono znamienne statystycznie wzrost częstości przypadków zatorowości płucnej (0,7% w grupie placebo vs 1,1% w grupie fenofibratu; $p = 0,022$) oraz nieistotny statystycznie wzrost częstości zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów] vs fenofibrat 1,4% [67/4895 pacjentów]; $p = 0,074$).

Fenofibrat może zwiększać wydzielanie cholesterolu z żółcią, prowadząc do rozwoju kamicy żółciowej. W przypadku podejrzenia kamicy żółciowej należy wykonać badania diagnostyczne pęcherzyka żółciowego. W razie stwierdzenia kamieni żółciowych leczenie należy przerwać.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Specyficzne antidotum nie jest znane. W razie podejrzenia przedawkowania pacjent powinien być leczony objawowo, i w przypadku konieczności powinny być przeprowadzone dodatkowe badania. Fenofibrat nie ulega eliminacji z organizmu w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów w surowicy/ Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi/ Fibraty

Kod ATC: C10 AB 05

Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego wpływ na gospodarkę lipidową u ludzi wynika pośrednio z aktywacji PPAR α (receptora aktywowanego proliferatorem peroksysomów typu alfa). W wyniku aktywacji PPAR α przez fenofibrat dochodzi do aktywacji lipazy lipoproteinowej oraz zmniejszenia syntezy apoproteiny CIII, co prowadzi do nasilenia lipolizy oraz eliminacji z osocza aterogennych lipoprotein bogatych w trójglicerydy. Aktywacja PPAR α prowadzi również do zwiększenia syntezy apoprotein AI oraz AII.

Wyżej wymienione działania fenofibratu na lipoproteiny prowadzą do zmniejszenia stężenia frakcji o bardzo małej gęstości (VLDL oraz LDL), zawierających apoproteinę B, oraz zwiększenia stężenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL), zawierających apoproteiny AI i AII.

Co więcej, poprzez modulację syntezy i katabolizmu frakcji VLDL, fenofibrat nasila klirens LDL oraz zmniejsza liczbę małych i gęstych cząsteczek LDL, których stężenie jest zwiększone w aterogennym fenotypie lipoproteinowym, będącym częstym zaburzeniem u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca.

W badaniach klinicznych z fenofibratem uzyskiwano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 20 do 25%, zmniejszenie stężenia trójglicerydów o 40 do 55% oraz wzrost stężenia cholesterolu HDL o 10 do 30%.

U pacjentów z hipercholesterolemią, u których stężenie cholesterolu LDL zostało zmniejszone o 20 do 35%, całkowity wpływ na gospodarkę cholesterolową wyrażał się spadkiem następujących stosunków: cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL, cholesterolu LDL do cholesterolu HDL oraz apoproteiny B do Apo AI.

Ze względu na istotne działanie fenofibratu na cholesterol LDL i trójglicerydy leczenie to powinno wywierać korzystny wpływ u pacjentów z hipercholesterolemią z lub bez hipertrójglicydemią, łącznie z wtórną hiperlipoproteinemią, np. w przebiegu cukrzycy typu 2.

Obecnie nie są dostępne wyniki długoterminowych, kontrolowanych badań klinicznych, które potwierdzałyby działanie fenofibratu w pierwotnej lub wtórnej prewencji powikłań miażdżycowych.

Wykazano, że fibraty mogą łagodzić epizody choroby niedokrwiennej serca, jednakże nie wykazano, że obniżają one niezależną od przyczyny śmiertelność przy stosowaniu w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

Badanie nad lipidami „Działanie na rzecz kontroli ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z Cukrzycą” (ACCORD; ang. Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes) było badaniem randomizowanym, kontrolowanym z wykorzystaniem placebo, przeprowadzonym u 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy byli leczeni fenofibratem jako dodatkiem do symwastatyny. Leczenie fenofibratem z symwastatyną w porównaniu z leczeniem symwastatyną w monoterapii nie skutkowało żadnymi znaczącymi różnicami w złożonym, głównym punkcie końcowym: niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar lub zgon związany z układem sercowo-naczyniowym (wskaźnik ryzyka 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; całkowite obniżenie ryzyka: 0,74%). W uprzednio określonej podgrupie pacjentów z dyslipidemią składającej się z pacjentów, którzy w punkcie początkowym znajdują się w najniższym tercylu poziomu cholesterolu HDL (≤ 34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu poziomu trójglicerydów (≥ 204 mg/dl lub 2,3 mmol/l), leczenie fenofibratem w skojarzeniu z symwastatyną wykazało względne obniżenie o 31% dla złożonego, głównego punktu końcowego, w porównaniu do monoterapii symwastatyną (wskaźnik ryzyka 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; całkowite obniżenie ryzyka: 4,95%). Inna analiza uprzednio określonej podgrupy wykazała, że istnieje statystycznie istotna zależność leczenia od płci ($p = 0,01$), wskazując na możliwą korzyść z łącznego leczenia u mężczyzn ($p = 0,037$), jednak potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego u kobiet otrzymujących łączone leczenie, w porównaniu do monoterapii symwastatyną ($p = 0,069$). Nie obserwowano tego efektu w opisywanej wcześniej grupie pacjentów z dyslipidemią, jednakże nie wykazano również w sposób bezpośredni korzyści ze stosowania fenofibratu z symwastatyną u kobiet z dyslipidemią. Dodatkowo, w tej podgrupie pacjentów nie można wykluczyć działania szkodliwego.

Pozanaczyniowe złogi cholesterolu (kępki żółte ścięgien i kępki żółte guzowate) mogą ulec znacznemu zmniejszeniu lub nawet całkowitej regresji w czasie leczenia fenofibratem.

Pacjenci ze zwiększonym stężeniem fibrynogenu, leczeni fenofibratem, uzyskiwali istotny spadek tego parametru, podobnie jak pacjenci ze zwiększonym stężeniem Lp(a). Również pozostałe markery zapalenia, takie jak białko C-reaktywne, obniżają się pod wpływem leczenia fenofibratem.

Działanie urykozuryczne fenofibratu, prowadzące do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego o około 25%, może zapewnić dodatkową korzyść leczniczą u pacjentów z dyslipidemią oraz hiperurykemią.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach oraz badaniu klinicznym wykazano, że fenofibrat wywiera działanie antyagregacyjne na płytki krwi u zwierząt oraz u ludzi. Zaobserwowano zmniejszenie agregacji płytek indukowane przez ADP, kwas arachidonowy oraz adrenalinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) osiągane jest w ciągu 4 do 5 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu pozostają stabilne w trakcie ciągłego leczenia u danego pacjenta. Stopień wchłaniania fenofibratu zwiększa się przy przyjmowaniu leku wraz z pokarmem.

Dystrybucja

Kwas fenofibrynowy wiąże się silnie z albuminami osocza krwi (w ponad 99%).

Okres półtrwania w osoczu

Okres półtrwania kwasu fenofibrynowego w osoczu wynosi około 20 godzin.

Metabolizm i eliminacja

Fenofibrat w niezmienionej postaci nie jest wykrywalny w osoczu. Podstawowym metabolitem w osoczu pozostaje kwas fenofibrynowy. Lek jest wydalany przede wszystkim z moczem. Praktycznie cała dawka leku ulega eliminacji w ciągu 6 dni. Fenofibrat jest wydalany przede wszystkim w postaci kwasu fenofibrynowego w postaci wolnej lub skoniugowanego z glukuronianem. Nie obserwuje się wyraźnych zmian całkowitego klirensu osoczowego kwasu fenofibrynowego u pacjentów w podeszłym wieku.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki oraz przy stosowaniu ciągłym wykazały, że lek nie ulega kumulacji. Kwas fenofibrynowy nie może zostać usunięty z organizmu na drodze hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania oceniające toksyczność długotrwałego stosowania nie dostarczyły istotnych danych dotyczących swoistej toksyczności fenofibratu.

Badania nad mutagennością fenofibratu dały wyniki ujemne.

U szczurów i myszy stwierdzano guzy wątroby przy podawaniu dużych dawek, co można tłumaczyć proliferacją peroksysomów. Zmiany te są swoiste dla małych gryzoni i nie były obserwowane u innych gatunków zwierząt. Nie mają one znaczenia dla stosowania terapeutycznego u człowieka. Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych działań teratogennych. Działania embriotoksyczne były obserwowane przy dawkach, które wywoływały działania toksyczne u matki. Wydłużenie czasu trwania ciąży oraz zaburzenia przebiegu porodu występowały po podaniu dużych dawek. Nie stwierdzono oznak jakiegokolwiek wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Makroglicerydów lauryniany

Makrogol 20 000

Hydroksypropyloceluloza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typA)

Wieczko:

Żelatyna

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna I (E 132)

Korpus:

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC /Alu umieszczone w tekturowym pudełku.

Opakowania po 30, 50, 60, 90 oraz 100 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów

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

15668

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

17.06.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.05.2011