

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ubistesin forte

(40 mg + 0,006 mg) /ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera;

Substancje czynne:

Chlorowodorek artykainy (*Articaini hydrochloridum*) 40 mg

Chlorowodorek epinefryny (*Epinephrini hydrochloridum*) 0,012 mg (odpowiada 0,01 mg epinefryny)

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Znieczulenie miejscowe nasiękowe i przewodowe.

Ubistesin forte jest szczególnie wskazany w przypadku zabiegów, które wymagają możliwie skutecznego znieczulenia jak i tzw. suchego pola operacyjnego, np.

- operacje chirurgiczne w obrębie błony śluzowej i kości,
- zabiegi z miazgą zęba (amputacja i ekstirpacja),
- ekstrakcje i trepanacje zębów z zapaleniem ozębnej i ekstrakcje zębów złamanych

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Postępować zgodnie z poniższymi informacjami:

Zawsze należy stosować najmniejszą objętość płynu, która doprowadzi do wywołania skutecznego znieczulenia.

W ekstrakcjach zębów szczęki, przy znieczuleniu pojedynczego zęba, w większości przypadków wystarczy podanie 1,7 ml Ubistesin forte, przy czym można zrezygnować z bolesnego wstrzyknięcia od strony podniebienia. W przypadku mnogich ekstrakcji zębów sąsiadujących często możliwe jest zmniejszenie ilości roztworu do wstrzyknięć.

W przypadku nacięcia lub zszywania tkanek podniebienia zaleca się wykonanie wstrzyknięcia podniebiennego ca 0,1 ml na wklucie.

W prostych ekstrakcjach zębów przedtrzonowych w zuchwie zwykle wystarczy wstrzyknięcie metodą nasiękową 1,7 ml Ubistesin forte na znieczulenie nasiękowe. W pojedynczych przypadkach niezbędne jest dodatkowe wstrzyknięcia 1-1,7 ml znieczulenia od strony policzkowej. W rzadkich przypadkach może okazać

się niezbędne wykonanie wstrzyknięcia w okolicę otworu żuchwowego.

Wstrzyknięcie przedsionkowe 0,5-1,7 ml Ubistesin forte przy odpowiednim zębie umożliwia opracowanie ubytków i oszlifowanie zębów filarowych.

Przy ekstrakcjach zębów trzonowych w żuchwie wskazane jest wykonanie znieczulenia przewodowego.

W przypadku wszystkich zabiegów chirurgicznych dawkę Ubistesin forte należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju i czasu trwania zabiegu oraz stanu pacjenta.

Jeśli preparat stosuje się u dzieci należy zmniejszyć ilość roztworu do wstrzyknięć odpowiednio do masy ciała dziecka. Ilość roztworu do wstrzykiwań podczas jednego leczenia nie powinna być większa niż 1,5 ml u dzieci o masie ciała 20-30 kg, względnie 2,5 ml w ciągu 24 godzin; u dzieci o masie ciała 30-45 kg odpowiednio 2 ml, względnie 5 ml.

Ogólnie u dzieci o masie ciała około 20-30 kg wystarczy 0,25-1 ml roztworu; u dzieci o masie ciała 30-45 kg 0,5-2 ml roztworu. Ubistesinu forte nie wolno stosować u dzieci poniżej 4 lat.

Maksymalna zalecana dawka

Dorośli:

W przypadku dorosłych, zdrowych pacjentów maksymalna dawka substancji czynnej artykainy wynosi 7 mg/kg masy ciała (500 mg w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg). Jest to ilość równoważna 12,5 ml Ubistesin forte.

Dzieci:

Wstrzykiwana ilość roztworu zależy od wieku i masy ciała dziecka oraz zasięgu zabiegu. Nie należy stosować dawki większej niż równoważna 5 mg artykainy/kg masy ciała.

W przypadku krótkich zabiegów i gdy krwawienie w polu operacyjnym nie ma istotnego znaczenia można również stosować preparat Ubistesin (patrz punkt 5.1, aby uzyskać więcej informacji dotyczącej czasu trwania znieczulenia).

Sposób stosowania

Do wstrzykiwań w obrębie błony śluzowej jamy ustnej.

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE PODCZAS ZNIECZULEŃ STOMATOLOGICZNYCH

Aby uniknąć przypadkowego podania do naczyń, zawsze ostrożnie przeprowadzać aspirację, przynajmniej w dwóch pozycjach (obróć igły o 180°). Negatywny wynik aspiracji nie wyklucza możliwości niezamierzonego i niezauważonego wstrzyknięcia środka do naczyń.

Szybkość wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 0,5 ml w ciągu 15 sekund, tj. 1 ampulka na minutę. Stosując odpowiednią technikę znieczulania można, w większości przypadków, uniknąć większych reakcji systemowych, związanych z przypadkowym wstrzyknięciem do naczyń. Po aspiracji powoli wstrzyknąć 0,1-0,2 ml. Pozostałą część środka podać nie wcześniej, niż po 20-30 sekundach.

Otwartych ampulek nie stosować u innych pacjentów. Wyrzucić pozostałości.

4.3 Przeciwwskazania

Zastosowanie u dzieci poniżej 4 lat jest przeciwwskazane. Ubistesin forte jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

Ze względu na zawartość artykainy (środka znieczulającego) Ubistesinu forte nie wolno stosować w przypadkach:

- ustalonej nadwrażliwości na amidowe środki miejscowo znieczulające,
- ciężkie zaburzenia przewodzenia impulsów nerwowych i układu przewodzącego serca,
- nagłe zaostrzenie niewydolności serca (ostra niewydolność serca),
- ciężkiego niedociśnienia,
- pacjentów ze stwierdzonym niedoborem aktywności cholinesterazy osocza,
- skaz krwotocznych-szczególnie w przypadku znieczulenia przewodowego,
- wstrzyknięć do obszarów objętych procesem zapalnym.

Ze względu na zawartość adrenaliny (epinefryny) jako środka zwężającego naczynia, Ubistesinu forte nie wolno stosować w przypadkach:

- Chorób serca, takich jak:
 - niestabilna dławica piersiowa,
 - ostatnio przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - ostatnio przebyta operacja wszczepienia by-pasów tętnicy wieńcowej,
 - opornych na leczenie zaburzeń rytmu serca, częstoskurczu napadowego lub utrwalonej niemierności o dużej częstotliwości,
 - nieleczzonego lub niekontrolowanego ciężkiego nadciśnienia,
 - nieleczzonej lub niekontrolowanej zastoinowej niewydolności serca.
- jednoczesnego leczenia inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (patrz pkt 4.5).

Ze względu na zawartość siarczanów Ubistesinu forte nie wolno stosować w przypadkach:

- nadwrażliwości na siarczany,
- ciężkiej astmy oskrzelowej.

Ubistesin forte może wywołać ostre reakcje alergiczne z objawami anafilaktycznymi (np. skurcz oskrzeli).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Ubistesin forte należy stosować ze szczególną ostrożnością w przypadkach:

- ciężkich zaburzeń czynności nerek,
- dławicy piersiowej (patrz pkt 4.2 oraz 4.3),
- stwardnienia tętnic,
- znacznych zaburzeń krzepnięcia krwi (patrz pkt 4.5),
- tyreotoksykozy,
- jaskry z wąskim kątem,
- cukrzycy,
- chorób płuc - szczególnie astmy na tle alergicznym,
- *pheochromocytoma*.

Przypadkowe wstrzyknięcie może spowodować drgawki, po których następuje depresja ośrodkowego układu nerwowego lub zatrzymanie akcji serca i czynności układu oddechowego. Sprzęt do resuscytacji, tlen i leki do reanimacji powinny być dostępne do natychmiastowego użycia.

Amidowe środki miejscowo znieczulające są metabolizowane również w wątrobie. Ubistesin forte stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami wątroby. U pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby występuje większe ryzyko przekroczenia toksycznego stężenia Ubistesinu forte w osoczu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego mają zmniejszoną zdolność do wyrównywania zmian czynnościowych związanych z przedłużeniem przewodzenia A-V, spowodowanego podaniem tych środków. Pacjentom z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego produkt podawać ostrożnie.

Ubistesin forte stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką w wywiadzie.

Istnieje możliwość uzyskania pozytywnych wyników testów dopingowych przeprowadzanych u sportowców.

U pacjentów leczonych środkami przeciwzakrzepowymi (np. heparyna lub kwas acetylosalicylowy) istnieje ogólnie zwiększona tendencja do występowania krwotoków. W takim przypadku nieuważne nakłucie naczynia podczas podawania środka znieczulającego może prowadzić do ciężkiego krwawienia (patrz pkt 4.5).

Unikać nieuważnego podania środka do naczyń (patrz pkt 4.2). W trakcie opracowywania ubytków lub zębów filarowych należy wziąć pod uwagę zmniejszony przepływ krwi w miazdze w wyniku zastosowania adrenaliny zawartej w środku miejscowo znieczulającym. W takim przypadku istnieje ryzyko przeoczenia odsłoniętej miazgi.

U pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na zwolnione procesy metaboliczne i mniejszą objętość dystrybucji, stężenie Ubistesinu forte w osoczu może się zwiększyć. Ryzyko nagromadzenia Ubistesinu forte wzrasta szczególnie w przypadku powtórnych aplikacji, np. po dodatkowym wstrzyknięciu. Podobne działanie może się pojawić u pacjentów w złym stanie ogólnym pacjenta oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i

nerek (patrz także pkt 4.4). We wszystkich tego typu przypadkach zaleca się podanie mniejszej dawki (minimalna ilość niezbędna do uzyskania znieczulenia o odpowiedniej głębokości).

U pacjentów z niektórymi istniejącymi chorobami (dławica piersiowa, stwardnienie tętnic) należy również zmniejszyć dawkę Ubistesin forte (patrz także pkt 4.4).

Środki ostrożności:

W każdym przypadku, gdy stosuje się środek miejscowo znieczulający należy zapewnić sobie dostęp do następujących leków i terapii:

- Leki przeciwdrgawkowe (benzodiazepiny lub barbiturany), leki miorelaksacyjne, atropina i wazopresory lub adrenalina w przypadku ciężkiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej.
- Sprzęt do resuscytacji (szczególnie źródło tlenu) ułatwiający w razie potrzeby sztuczne oddychanie.
- Po każdym podaniu środka miejscowo znieczulającego należy dokładnie i stale monitorować czy prawidłowo funkcjonuje układ sercowo-naczyniowy i oddechowy (właściwa wentylacja) oraz stan świadomości pacjenta. Niepokój, lek, szum w uszach, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, drżenie, depresja lub senność mogą być wczesnymi oznakami zatrucia ośrodkowego układu nerwowego (patrz pkt 4.9).

Pacjenci przyjmujący fenotiazyny

Fenotiazyny mogą zmniejszyć lub odwrócić działanie hipertensyjne adrenaliny.

Ogólnie, należy unikać jednoczesnego zastosowania tych dwóch czynników. W sytuacjach, gdy niezbędna jest jednoczesna terapia, podstawą postępowania jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Pacjenci przyjmujący nieselektywne beta-adrenolityki

Jednoczesne podawanie nieselektywnych beta-adrenolityki może prowadzić do wzrostu ciśnienia krwi ze względu na zawartość adrenaliny (epinefryny) w środku znieczulającym (patrz pkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Sympatomimetyczne działanie adrenaliny może zostać wzmocnione przy jednoczesnym podaniu inhibitorów MAO lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (patrz pkt 4.3).
- Epinefryna może hamować wydzielanie insuliny z trzustki i zmniejszyć działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych.
- Ze względu na zawartość epinefryny, podanie Ubistesinu forte łącznie z nieselektywnymi beta-adrenolitykami może spowodować wzrost ciśnienia krwi.
- Niektóre anestetyki podawane wziewnie, np. halotan mogą uwrażliwiać serce na działanie amin katecholowych i po podaniu Ubistesinu forte mogą spowodować zaburzenia rytmu serca.
- Pacjenci leczeni środkami przeciwzakrzepowymi mają zwiększoną tendencję do krwotoków (patrz także pkt 4.4).

6 Ciąża lub laktacja

Brak jest klinicznych doświadczeń dotyczących zastosowania u kobiet w czasie ciąży i laktacji. Nie badano bezpieczeństwa środków miejscowo znieczulających w czasie ciąży pod względem działań niepożądanych dotyczących rozwoju płodu. W czasie ciąży stosować Ubistesin forte wyłącznie po ostrożnym rozważeniu ryzyka i korzyści wynikających z jego zastosowania.

Przenikanie artykainy i jej metabolitów do mleka matki nie zostało zbadane. Jednakże na podstawie przedklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa można przypuszczać, że w mleku matki artykaina nie osiąga stężeń istotnego klinicznie. W związku z tym, karmiące matki powinny wylać pierwszą porcję mleka wydzieloną po wykonaniu znieczulenia środkami zawierającymi artykainę.

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

Pacjenci nie wykazywali zaburzeń zdolności kierowania pojazdami, jednak w każdym przypadku lekarz powinien zdecydować indywidualnie, czy pacjent może kierować pojazdem silnikowym lub obsługiwać urządzenia mechaniczne. Pacjent nie powinien opuszczać gabinetu w ciągu przynajmniej 30 minut po wykonaniu znieczulenia.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na zawartość artykainy, po zastosowaniu Ubistesin forte mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Zmniejszenie częstości akcji serca, niedociśnienie.

Zmniejszenie ciśnienia krwi, zaburzenia przewodzenia impulsów w sercu, bradykardia, asystolia, zatrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Nadwrażliwość na artykainę może objawiać się w postaci wysypki, obrzęku świądowego, świądu, rumienia, nudności, biegunki, świszczącego oddechu, anafilaksji.

U pacjentów z opóźnioną nadwrażliwością na prylokainę zaobserwowano nadwrażliwość krzyżową na artykainę.

Ogólnie, po wystąpieniu nadwrażliwości, 012 na artykainę lub inne, amidowe środki miejscowo znieczulające należy zastosować środki na bazie estrów podczas następnych wizyt pacjenta. U pacjentów z nie dającą objawów klinicznych methemoglobinemią zastosowanie dużych dawek artykainy może wywołać

methemoglobinemię.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Metaliczny posmak, szum w uszach, zawroty głowy, nudności, wymioty, niepokój, lęk, ziewanie, drżenie, nerwowość, oczopląs, słowotok, ból głowy, wzrost częstości oddechów.

Parestezje (utrata czucia, palenie, mrowienie) wargi, języka lub obydwu.

W przypadku wystąpienia senności, dezorientacji, drżenia, drgania mięśni, napadów toniczno-klonicznych, śpiączki i porażenia układu oddechowego, aby uniknąć pogorszenia stanu pacjenta natychmiast zastosować postępowanie zapobiegawcze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Zwiększenie a następnie zmniejszenie częstości oddechów, które może prowadzić do bezdechu.

Ze względu na zawartość epinefryny jako środka zwężającego naczynia mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Nie można wykluczyć pojawienia się odczucia ciepła, pocenia, kołatania serca, migrenopodobnego bólu głowy, wzrostu ciśnienia krwi, dławicy piersiowej, tachykardii, tachyarytmii, zatrzymania czynności układu sercowo-naczyniowego lub ostrego obrzęku tarczycy.

Ze względu na zawartość siarczanów w bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić następujące działania niepożądane

Reakcje alergiczne lub nadwrażliwość, szczególnie w przypadku astmy oskrzelowej, które objawiają się w postaci wymiotów, biegunki, sapania, ostrego napadu astmy, przymglenia świadomości lub wstrząsu.

Ze względu na zawartość artykainy i epinefryny mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Po 2 tygodniach od momentu zastosowania artykainy i (lub) epinefryny opisano wystąpienie porażenia nerwu twarowego, które utrzymywało się po 6 miesiącach. Zaburzenia obrazu klinicznego mogą być wynikiem jednoczesnego pojawienia się różnych powikłań i działań niepożądanych.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane (wskazujące na bardzo duże stężenie środka miejscowo znieczulającego we krwi) mogą pojawić się zarówno natychmiast (w wyniku przypadkowego podania do naczyń lub nieprawidłowych warunków wchłaniania, np. w zmienionych zapalnie lub intensywnie unaczynionych tkankach), jak i później w wyniku prawdziwego przedawkowania, spowodowanego wstrzyknięciem nadmiernej ilości roztworu środka znieczulającego; występujących jako objawy ze strony centralnego układu nerwowego i (lub) objawy naczyniowe.

Objawy spowodowane artykainą:

Łagodne zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego: metaliczny posmak, szum w uszach, zawroty głowy, nudności, wymioty, niepokój, lęk, początkowy wzrost częstości oddechów.

Poważniejsze objawy: senność, dezorientacja, drżenie, drganie mięśni, napady toniczno-kloniczne (konwulsje), śpiączka i porażenie układu oddechowego. Ciężkie powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, zmniejszenie ciśnienia krwi, zaburzenia przewodzenia impulsów w sercu, bradykardia, zatrzymanie akcji układu sercowo-naczyniowego.

Objawy spowodowane adrenaliną (epinefryną), zastosowaną jako środek zwężający naczynia:

Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak: odczucie ciepła, pocenie, kołatanie serca, migrenopodobny ból głowy, wzrost ciśnienia krwi, dławica piersiowa, tachykardia, tachyarytmia, zatrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Zaburzenia obrazu klinicznego mogą być wynikiem jednoczesnego pojawienia się różnych powikłań i działań niepożądanych.

Postępowanie

Wskazówki ogólne:

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zaprzestać podawania środka znieczulającego.

Diagnoza (oddychanie, krążenie, przytomność), podtrzymanie lub przywrócenie ważnych czynności życiowych oddychania i krążenia, podanie tlenu, dostęp do żył.

Wskazówki szczegółowe:

Nadciśnienie: unieść górną część ciała pacjenta, w razie potrzeby podać podjęzykowo nifedypinę.

Drgawki: chronić pacjenta przed możliwymi urazami, w razie potrzeby podać dożylnie diazepam.

Niedociśnienie: ułożyć pacjenta w pozycji leżącej, unieść kończyny dolne powyżej poziomu tułowia, w razie konieczności wykonać dożylny wlew roztworu elektrolitów, podać wazopresory (np. etylefrynę-dożylnie).

Bradykardia: atropina dożylnie

Wstrząs anafilaktyczny: skontaktować się z lekarzem, w międzyczasie ułożyć pacjenta w odpowiedniej

pozycji, wykonać obfity wlew roztworu elektrolitów, w razie konieczności podać dożylnie epinefrynę, kortyzon.

Zatrzymanie akcji serca: natychmiastowa resuscytacja sercowo-płucna, należy skontaktować się z lekarzem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środek znieczulający, do stosowania miejscowego, Kod ATC NO1B B58

Ubistesin forte zawiera artykainę, która jest środkiem znieczulającym typu amidowego stosowanym w stomatologii, powodującym odwracalne zahamowanie pobudliwości autonomicznej, czuciowej i ruchowej włókien nerwowych.

Przypuszczalny mechanizm działania artykainy polega na blokowaniu zależnych od napięcia kanałów Na⁺ w osłonie włókna nerwowego.

Artykainę charakteryzuje szybki początek znieczulenia – okres utajenia 1-3 minuty - silne działanie przeciwbólowe i dobra miejscowa tolerancja.

Po podaniu Ubistesin forte znieczulenie utrzymuje się co najmniej 75 minut w przypadku znieczulenia miazgi oraz 120-240 minut w przypadku znieczulenia tkanek miękkich.

Epinefryna zwęża miejscowo naczynia krwionośne, co powoduje opóźnienie wchłaniania artykainy. Efektem jest wyższe stężenie środka miejscowo znieczulającego w miejscu podania, utrzymujące się przez dłuższy czas oraz zmniejszenie występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ubistesin forte jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany.

Po wstrzyknięciu do dziąsła maksymalne stężenie artykainy w osoczu jest osiągane po 10-15 minutach. Objętość dystrybucji wynosi 1,67 l/kg, okres półtrwania około 20 minut a maksymalny M_{ax} 10-15 minut.

Artykaina wiąże się z białkiem osocza nawet do 95%.

Artykaina jest szybko hydrolizowana przez cholinoesterazy osocza do kwasu artykainowego, pierwotnego metabolitu, który jest następnie metabolizowany do glukuronidu kwasu artykainowego. Artykaina i jej metabolity są wydalane głównie w moczu. Adrenalina (epinefryna) jest szybko katabolizowana w wątrobie i innych tkankach. Metabolity są wydalane przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Objawy toksyczności artykainy były niezależne od drogi podania (*iv.*, *im.*, *sc.*, *p.o.*) oraz gatunku zwierzęcia i występowały w postaci drżenia, zawrotów głowy a także drgawek tonicznych i klonicznych. Czas trwania i nasilenie tych objawów były niezależne od dawki; przy dużych dawkach (pojedyncza dawka 50-100 mg/kg mc.)

Drgawki kończyły się zgonem, a przy małych wszystkie objawy zanikały po 5-10 minutach. Śmiertelne dawki artykainy powodowały obrzęk płuc u myszy (*iv.* i *sc.*) i szczurów (*iv.*, *im.*, *sc.*, *p.o.*). W przypadku szczurów,

3M ESPE AG

ESPE Platz

D-82229 Seefeld

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3414

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

24.022000/15.03.2006

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