

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

UROFLOW 1, 1 mg, tabletki powlekane

UROFLOW 2, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Uroflow 1: każda tabletka powlekana zawiera 1 mg tolterodyny wodorowinianu.

Uroflow 2: każda tabletka powlekana zawiera 2 mg tolterodyny wodorowinianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Uroflow 1: żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane

Uroflow 2: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe nadreaktywnego pęcherza moczowego z objawami nagłego i częstego oddawania moczu oraz nietrzymania moczu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):

Zalecana dawka wynosi 2 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($GFR \leq 30 \text{ ml/min}$), u których zalecana dawka wynosi 1 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia nieprzyjemnych działań niepożądanych dawkę można zmniejszyć z 2 mg do 1 mg dwa razy na dobę.

Po 2-3 miesiącach należy ocenić efekt leczenia (patrz punkt 5.1).

Dzieci:

Skuteczność tolterodyny u dzieci nie została określona (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania tolterodyny u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- zatrzymaniem moczu
- jaskrą z wąskim kątem przesączania trudno poddającą się leczeniu
- *myasthenia gravis*
- nadwrażliwością na wodorowinian tolterodyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
- toksycznym rozszerzeniem okrężnicy

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów:

- ze znaczną niedrożnością dróg moczowych i ryzykiem zatrzymania moczu;
- z zaburzeniami powodującymi zmniejszenie drożności przewodu pokarmowego, np. zwężenie odźwiernika;
- z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2);
- z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2);
- z neuropatią układu wegetatywnego;
- z przepukliną rozworu przełykowego;
- z ryzykiem zmniejszonej motoryki przewodu pokarmowego.

Wielokrotne przyjmowanie zalecanej dawki dobowej tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 4 mg (dawka terapeutyczna) i 8 mg (dawka supratherapeutyczna) prowadzi do wydłużenia odstępu QT.

Tak jak w przypadku innych preparatów z tej grupy należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT, hipokaliemią, hipomagnezemią, hipokalcemią, rzadkoskurczem, jednoczesnym stosowaniem leków o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp QT), jak również u pacjentów z już istniejącą ciężką chorobą serca (kardiomiopatią, niedokrwieniem mięśnia sercowego, arytmia, zastoinową niewydolnością serca) (patrz punkt 5.3).

Podobnie jak w przypadku wszystkich preparatów stosowanych w leczeniu nadreaktywnego pęcherza moczowego, przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć przyczyny organiczne naglącego i częstego oddawania moczu.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tolterodyny z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego ogólnoustrojowego stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 takich, jak antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna i klarytromycyna), leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol i itraconazol) oraz inhibitory proteazy z powodu wzrostu stężenia tolterodyny w surowicy krwi u pacjentów ze słabym metabolizmem zachodzącym z udziałem cytochromu CYP2D6 oraz wynikającego z tego ryzyka przedawkowania.

Jednoczesne stosowanie leków o silnych właściwościach przeciwmuskarynowych może spowodować silniejsze działanie lecznicze oraz działania niepożądane. Przeciwnie do tego, działanie lecznicze tolterodyny może zostać osłabione przez jednoczesne stosowanie agonistów muskarynowego receptora cholinergicznego.

Tolterodyna może zmniejszać działanie leków pobudzających perystaltykę przewodu pokarmowego takich jak metoklopramid i cyzapryd.

Jednoczesne leczenie fluoksetyną (silnym inhibitorem cytochromu CYP2D6) nie prowadzi do klinicznie istotnych interakcji, ponieważ tolterodyna i jej zależny od CYP2D6 metabolit 5-hydroksymetylotolterodyna mają równoważną siłę działania.

W badaniu interakcji leków nie potwierdzono interakcji z warfaryną oraz złożonymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol/lewonorgestrel).

Badanie kliniczne wykazało, że tolterodyna nie jest metabolicznym inhibitorem izoenzymów cytochromów CYP2D6, 2C19, 3A4 oraz 1A2. Z tego powodu nie należy oczekiwać zwiększenia stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez te izoenzymy i stosowanych jednocześnie z tolterodyną.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma dostatecznej liczby dostępnych danych dotyczących stosowania tolterodyny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ leku na układ rozrodczy (patrz punkt 5.3). Ewentualne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Z tego powodu nie zaleca się stosowania tolterodyny w okresie ciąży.

Laktacja

Brak dostatecznej liczby danych dotyczących przechodzenia tolterodyny do mleka kobiecego. Z tego powodu należy unikać stosowania leku w okresie karmienia piersią.

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

Preparat może powodować zaburzenia akomodacji i wpływać na czas reakcji, zmniejszając w ten sposób zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne tolterodyny, może ona indukować łagodne do umiarkowanego działanie przeciwmuskarynowe takie, jak suchość w jamie ustnej, niestrawność oraz zmniejszone wydzielanie łez.

Poniższa tabela przedstawia dane uzyskane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu tolterodyny do sprzedaży. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była suchość w jamie ustnej występująca u 35% pacjentów leczonych tolterodyną oraz u 10% otrzymujących placebo.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją narządową: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja narządowa wg MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość (nieswoista)	
Zaburzenia psychiczne	nerwowość	splątanie	omamy
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezje, ból głowy		
Zaburzenia oka	suchość oczu, zaburzenia widzenia – w tym nieprawidłowa akomodacja		
Zaburzenia serca			częstoskurcz
Zaburzenia przewodu pokarmowego	niestrawność, zaparcie, ból brzucha, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	suchość skóry		
Zaburzenia nerek i dróg		zatrzymanie moczu	

<i>moczowych</i>			
<i>Zaburzenia ogólnoustrojowe</i>	zmęczenie, ból w klatce piersiowej	obrzęki obwodowe	

Inne działania niepożądane zgłaszane przy stosowaniu tolterodyny obejmują reakcje anafilaktoidalne, w tym obrzęk naczynioruchowy (bardzo rzadko, <1/10 000) oraz niewydolność serca (bardzo rzadko, <1/10 000).

Kołatanie serca i arytmie (rzadko, $\geq 1/10\ 000$, <1/1 000) są znanymi działaniami niepożądanymi leków z tej grupy.

Dzieci

W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą badaniach III fazy prowadzonych przez ponad 12 tygodni, w których uczestniczyło 710 pacjentów pediatrycznych, liczba pacjentów z zakażeniami układu moczowego, biegunką i zmianami w zachowaniu była większa wśród pacjentów leczonych tolterodyną w porównaniu do otrzymujących placebo (zakażenia układu moczowego: tolterodyna 6,8%, placebo 3,6%; biegunka: tolterodyna 3,3%, placebo 0,9%; zmiany w zachowaniu: tolterodyna 1,6%, placebo 0,4%). (patrz punkt 5.1).

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka pojedyncza wodorowinianu tolterodyny podana ochotnikom wynosiła 12,8 mg. Najbardziej poważnymi działaniami niepożądanymi występującymi przy tej dawce były zaburzenia akomodacji oraz oddawania moczu.

W postępowaniu przy ewentualnym przedawkowaniu należy stosować płukanie żołądka z podawaniem węgla aktywowanego (lecniczego).

Leczenie objawowe jest następujące:

- Nasilone ośrodkowe działanie przeciwcholinergiczne (np. omamy, znaczne pobudzenie): leczenie fizostygmą;
- Utrzymujące się pobudzenie i drgawki: leczenie benzodiazepinami;
- Niewydolność oddechu: leczenie przy zastosowaniu oddechu kontrolowanego;
- Częstoskurcz: leczenie beta-blokerami;
- Zatrzymanie moczu: cewnikowanie;
- Rozszerzenie źrenic: leczenie kroplami z pilokarpiną do oczu i (lub) umieszczenie pacjenta w ciemnym pomieszczeniu

Po stosowaniu przez 4 dni tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu dawce dobowej 8 mg (dwukrotność zalecanej dawki dobowej w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, odpowiadająca trzykrotnej największej ekspozycji w przypadku stosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu) obserwowano wydłużenie odstępu QT. W przypadku przedawkowania tolterodyny należy wdrożyć standardowe działania w leczeniu wydłużonego odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hamujące czynność skurczową dróg moczowych
Kod ATC: G 04 BD 07

Tolterodyna jest *in vivo* agonistą kompetycyjnym receptorów muskarynowych o większym wybiórczym działaniu na pęcherz moczowy niż na ślinianki. Jeden z metabolitów tolterodyny (pochodna 5-hydroksymetylowa) wykazuje profil farmakologiczny zbliżony do związku macierzystego. Metabolit ten ma znaczący udział w działaniu leczniczym u pacjentów z nasilonym metabolizmem leku (patrz punkt 5.2).

Efektów leczenia można się spodziewać w ciągu 4 tygodni.

Poniższa tabela przedstawia porównanie efektu leczenia tolterodyną podawaną w dawce 2 mg 2 razy na dobę przez okres od 4 do 12 tygodni z placebo; bezwzględne zmiany średnich oraz zmiany procentowe w odniesieniu do wartości wyjściowych.

parametr	badanie 4-tygodniowe			badanie 12-tygodniowe		
	tolterodyna 2 mg 2 razy na dobę	placebo	istotność statystyczna względem placebo	tolterodyna 2 mg 2 razy na dobę	placebo	istotność statystyczna względem placebo
Liczba mikcji w ciągu doby	-1,6 (-14%) n=392	- 0,9 (-8%) n=189	*	-2,2 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby	- 1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	nie określona	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Średnia objętość moczu w czasie mikcji (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Liczba pacjentów bez lub z minimalnymi problemami z pęcherzem moczowym po leczeniu (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	nieznamienna

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Kliniczny wpływ tolterodyny na odstęp QT oceniano w różnych badaniach klinicznych. Dane uzyskane w badaniach klinicznych opierają się na elektrokardiogramach uzyskanych od ponad 600 leczonych pacjentów, wśród nich pacjentów w podeszłym wieku oraz z już istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Zmiany odstępu QT nie różniły się w znaczący sposób pomiędzy grupą leczoną oraz otrzymującą placebo. Ogólnie uważa się, że zmiany odstępu QT nie są znamienne.

Dzieci

Nie wykazano skuteczności u pacjentów pediatrycznych. Przeprowadzono dwa pediatryczne, randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślełą próbą, trwające 12 tygodni badania III fazy, w których podawano tolterodynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. W badaniu uczestniczyło łącznie 710 pacjentów pediatrycznych (486 otrzymywało tolterodynę, 224 placebo) w wieku od 5 do 10 lat, z częstym oddawaniem moczu oraz z nietrzymaniem moczu. Nie stwierdzono znaczącej różnicy pomiędzy dwoma grupami pacjentów w odniesieniu do zmiany względem wartości wyjściowej ogólnej liczby przypadków nietrzymania moczu występujących w tygodniu. (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne swoiste dla tej postaci farmaceutycznej: Tolterodyna ulega szybkiemu wchłanianiu. Tolterodyna oraz jej 5-hydroksymetylowy metabolit osiągają maksymalne stężenie w surowicy krwi w ciągu 1-3 godzin po podaniu. Okres półtrwania fazy rozpadu tolterodyny stosowanej w postaci tabletek wynosi 2-3 godziny u pacjentów z nasilonym metabolizmem oraz około 10 godzin u pacjentów z wolnym metabolizmem (z niedoborem cytochromu CYP2D6). Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest w ciągu 2 dni po podaniu leku w postaci tabletek.

Pokarm nie ma wpływu na ekspozycję na wolną tolterodynę oraz jej czynny 5-hydroksymetylowy metabolit u pacjentów z nasilonym metabolizmem, pomimo że stężenie tolterodyny zwiększa się, gdy preparat jest

przyjmowany w trakcie posiłku. Nawet u pacjentów ze słabym metabolizmem nie należy oczekiwać zmian o znaczeniu klinicznym.

Wchłanianie: Po podaniu doustnym tolterodyna jest metabolizowana przez układ cytochromu CYP2D6 w trakcie metabolizmu “pierwszego przejścia” w wątrobie, co prowadzi do powstania pochodnej 5-hydroksymetylowej, głównego metabolitu o równoważnej sile działania farmakologicznego.

Bezwzględna dostępność biologiczna tolterodyny wynosi 17% u pacjentów z nasilonym metabolizmem (większość pacjentów) oraz 65% u pacjentów ze słabym metabolizmem leku (z niedoborem cytochromu CYP2D6).

Dystrybucja: Tolterodyna i jej 5-hydroksymetylowy metabolit wiążą się głównie z orozomukoidem. Frakcja niezwiązana tolterodyny stanowi 3,7%, a jej metabolitu 36%. Objętość dystrybucji tolterodyny wynosi 113 l.

Eliminacja: Tolterodyna po podaniu doustnym jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Jest metabolizowana głównie przez polimorficzny enzym CYP2D6 do 5-hydroksymetylowego metabolitu. Dalszy metabolizm prowadzi do powstania metabolitów – pochodnych kwasu 5-karboksykowego i N-dealkilowanych metabolitów kwasu 5-karboksykowego – stanowiących odpowiednio 51% i 29% metabolitów wydalanych w moczu. Podgrupa populacji (około 7%) nie wykazuje aktywności cytochromu CYP2D6. Stwierdzono, że u tych osób (ze słabym metabolizmem leku) szlak metaboliczny polega na dealkilacji przy udziale enzymu CYP3A4 do N-dealkilowanej tolterodyny, która nie posiada działania klinicznego. Resztę populacji stanowią osoby z nasilonym metabolizmem leku. Klirens ogólnoustrojowy tolterodyny u pacjentów z nasilonym metabolizmem wynosi około 30 l/h. U pacjentów ze słabym metabolizmem zmniejszony klirens prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia tolterodyny w surowicy krwi (około 7-krotnego) przy nieznacznym stężeniu 5-hydroksymetylowego metabolitu.

5-hydroksymetylowy metabolit jest farmakologicznie czynny i równy tolterodynie pod względem siły działania. Z powodu różnic we właściwościach wiązania tolterodyny i 5-hydroksymetylowego metabolitu z białkami osocza, ekspozycja (AUC) na niezwiązaną tolterodynę u pacjentów ze słabym metabolizmem leku jest zbliżona do łącznej ekspozycji na niezwiązaną tolterodynę i 5-hydroksymetylowy metabolit u pacjentów z aktywnym cytochromem CYP2D6 przy tym samym schemacie dawkowania. Bezpieczeństwo, tolerancja i odpowiedź kliniczna są podobne niezależnie od fenotypu.

Po podaniu tolterodyny znakowanej izotopem węgla ^{14}C , około 77% radioaktywności występuje w moczu, a 17% w kale. Mniej niż 1% dawki jest wydalany w postaci niezmienionej, a około 4% jako metabolit 5-hydroksymetylowy. Metabolit karboksylowany stanowi 51%, zaś metabolit dealkilowany 29% ilości leku wydalonej z moczem.

Farmakokinetyka preparatu w zakresie dawek leczniczych ma przebieg liniowy.

Szczególne grupy pacjentów:

Niewydolność wątroby: Stwierdzono, że u pacjentów z marskością wątroby występuje w przybliżeniu dwukrotnie większa ekspozycja na wolną tolterodynę lub metabolit 5-hydroksymetylowy (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Niewydolność nerek: U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny GFR ≤ 30 ml/min), średnia ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i jej 5-hydroksymetylowy metabolit jest dwukrotnie większa. Poziom innych metabolitów w osoczu był u tych pacjentów znacznie podwyższony (nawet 12-krotnie). Znaczenie kliniczne zwiększonej ekspozycji na lek nie jest znane. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniem czynności nerek niewielkiego lub umiarkowanego stopnia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci

Ekspozycja na cząsteczkę czynną na mg dawki jest zbliżona u dorosłych i młodzieży. Średnia ekspozycja na cząsteczkę czynną na mg dawki jest około dwukrotnie większa u dzieci w wieku od 5 do 10 lat w

porównaniu do dorosłych (patrz punkt 4.2 i 5.1).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych nie stwierdzono występowania klinicznie istotnego działania toksycznego, genotoksycznego, rakotwórczego oraz dotyczącego bezpieczeństwa stosowania leku, z wyjątkiem związanego z działaniem farmakologicznym leku.

Badania wpływu na układ i czynności rozrodcze przeprowadzono na myszach i królikach.

Tolterodyna nie wykazywała żadnego wpływu na płodność i czynności rozrodcze u myszy. Stwierdzano śmiertelność i wady rozwojowe embrionów spowodowane przez tolterodynę przy ekspozycji na lek w osoczu ($C_{\max}$ oraz AUC) odpowiednio 20-krotnie i 7-krotnie wyższej niż u leczonych pacjentów.

Nie obserwowano występowania wad rozwojowych u królików pomimo faktu, że badania były prowadzone przy stężeniach leku w osoczu krwi ($C_{\max}$ oraz AUC) 20-krotnie i 3-krotnie wyższych od spodziewanych u leczonych pacjentów.

Tolterodyna – analogicznie jak jej czynne metabolity u człowieka - wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego (90% repolaryzacja) we włóknach Purkiniego u psów (w stężeniu 14 – 75-krotnie przekraczających poziom terapeutyczny) i blokuje prąd K^+ w klonowanych ludzkich kanałach „ether-a-go-go-related genes (hERG)” (w stężeniu 0,5 – 26,1-krotnie wyższym od poziomu terapeutycznego). Stwierdzono wydłużenie odstępu QT po podaniu tolterodyny i jej metabolitów powstających u człowieka (w stężeniach 3,1 – 61,0-krotnie przekraczających poziom terapeutyczny). Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest wyjaśnione.

Wydaje się, że obserwowane w badaniach klinicznych zmiany odstępu QT nie mają istotnego znaczenia (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumarat

Otoczka:

Uroflow 1:
hypromeloza 2910/5
makrogol 6000
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek żółty (E172)
talk

Uroflow 2:
hypromeloza 2910/5
makrogol 6000
tytanu dwutlenek (E171)
talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystej folii PVC/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowania: 28, 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 10237 Praha 10, Republika Czeska.

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

Pozwolenie nr: 14628 (Uroflow 1), 14627 (Uroflow 2)

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

21.05.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.11.2009