

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acarbose Bluepharma, 50 mg, tabletki

Acarbose Bluepharma, 100 mg, tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 50 mg akarbozy (*Acarbosum*).

Jedna tabletki zawiera 100 mg akarbozy (*Acarbosum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Acarbose Bluepharma, 50 mg: Białe lub jasnożółte, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki.

Acarbose Bluepharma, 100 mg: Białe lub jasnożółte, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki, z wgłębieniem po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania

Leczenie cukrzycy insulinoniezależnej u pacjentów, u których stosowanie tylko diety lub diety w połączeniu z leczeniem doustnymi lekami hipoglikemizującymi jest nieskuteczne.

Leczenie

Akarboza jest konkurencyjnym inhibitorem jelitowej α -glukozydazy, o maksymalnej aktywności w wobec sacharazy. Akarboza opóźnia trawienie skrobi i sacharozy do monosacharydów i ich wchłanianie w jelicie cienkim, zależnie od dawki. U chorych na cukrzycę prowadzi to do zmniejszenia hiperglikemii poposiłkowej i łagodzenia różnic w profilu stężenia glukozy we krwi.

W przeciwieństwie do sulfonilomocznika akarboza nie ma działania stymulującego na czynność trzustki.

W wyniku leczenia akarbozą następują także zmniejszenie stężenia glukozy we krwi na czczo i niewielkie zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}, HbA_{1c}).

Zmniejszenie lub złagodzenie spadku stężenia HbA_{1c} lub HbA_{1c}, mogą być zmianami zależnymi od stanu zdrowia i progresji choroby pacjenta. Parametry te zmieniają się w sposób zależny od dawki akarbozy.

Po podaniu doustnym tylko 1-2% aktywnego inhibitora ulega absorpcji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ze względu na znaczne różnice osobnicze w aktywności glukozydazy w błonie śluzowej jelit, nie ustalono schematu dawkowania, a leczenie pacjentów należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg trzy razy na dobę. Jednak u niektórych pacjentów korzystne może być stopniowe zwiększanie dawki początkowej, aby zmniejszyć działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. W tym celu można rozpocząć leczenie od 50 mg raz lub dwa razy na dobę, a następnie przejść do dawkowania trzy razy na dobę.

Jeśli po sześciu do ośmiu tygodniach leczenia odpowiedź kliniczna będzie niewystarczająca, można zwiększyć dawkowanie do 100 mg trzy razy na dobę. Niekiedy konieczne może być dalsze zwiększenie dawkowania maksymalnie do 200 mg trzy razy na dobę.

Akarboza jest przeznaczona do stałego, długotrwałego stosowania.

Jeśli uciążliwe objawy niepożądane utrzymują się mimo przestrzegania przez pacjenta diety cukrzycowej, dawki nie należy zwiększać, a jeśli to konieczne, należy ją zmniejszyć (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie jest konieczna modyfikacja schematu dawkowania zwykle stosowanego dla dorosłych.

Dzieci i młodzież do lat 18

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Acarbose Bluepharma u dzieci i młodzieży. Produktu leczniczego Acarbose Bluepharma nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

Patrz punkt 4.3.

Sposób podawania

Akarboza w tabletkach jest stosowana doustnie; należy ją połykać w całości z niewielką ilością płynu bezpośrednio przed posiłkiem lub żuć z pierwszą porcją jedzenia.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1), w ciąży, w czasie karmienia piersią.

Akarboza jest także przeciwwskazana u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, owrzodzeniem jelita grubego, częściową niedrożnością jelit lub ze skłonnością do niedrożności jelit. Ponadto nie należy jej stosować u pacjentów z przewlekłymi chorobami jelit, którym towarzyszą znaczne zaburzenia trawienia

lub wchłaniania, i u pacjentów, u których dolegliwości mogą się nasilić wskutek zwiększonego wytwarzania gazów w jelicie, np. z dużą przepukliną.

Akarboza jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, w tym z marskością wątroby.

Ze względu na to, że stosowania akarbozy nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, nie należy jej podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia:

Akarboza ma działanie przeciwiglikemiczne, ale nie powoduje hipoglikemii. Jeśli podczas stosowania akarbozy w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi (np. insuliną, pochodną sulfonilomocznika lub metforminą), nastąpi zmniejszenie stężenia glukozy, które wskazuje na hipoglikemię, wówczas może być konieczne dostosowanie dawkowania poszczególnych leków. Jeśli występuje ostra hipoglikemia, należy podać glukozę w celu szybkiego unormowania jej stężenia (patrz punkt 4.5).

Epizody hipoglikemii występujące podczas stosowania akarbozy należy leczyć podając glukozę, a nie sacharozę, dlatego, że akarboza opóźnia trawienie i wchłanianie disacharydów, ale nie monosacharydów.

Aminotransferazy:

Istnieją doniesienia, że w trakcie leczenia akarbozą występowały przypadki zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu. Mechanizm nie jest znany, ale akarboza może mieć udział w wieloczynnikowej patogenezie uszkodzeń wątroby.

Zaleca się kontrolę aktywności enzymów wątrobowych w ciągu pierwszych sześciu do dwunastu miesięcy leczenia z zastosowaniem produktu Acarbose Bluepharma (patrz punkt 4.8).

W przypadku stwierdzenia utrzymującej się zwiększonej aktywności aminotransferaz konieczne może być odstawienie leku w szczególności, jeśli taki stan się utrzymuje. W takim wypadku należy prowadzić badania kontrolne u pacjenta w odstępach tygodniowych do powrotu wartości prawidłowych.

Stwierdzono, że podawanie produktów leczniczych zobojętniających kwasy zawierających sole magnezu i glinu, np. hydrotalcytu, nie łagodzi ostrych objawów ze strony układu pokarmowego po podaniu akarbozy w większych dawkach, dlatego nie jest zalecane ich podawanie w takich przypadkach.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Akarboza w monoterapii nie powoduje hipoglikemii. Hipoglikemia może wystąpić w terapii skojarzonej z insuliną, pochodną sulfonilomocznika lub metforminą, może być konieczne dostosowanie dawkowania tych leków. W pojedynczych przypadkach może wystąpić wstrząs hipoglikemiczny (tj. kliniczne następstwa stężenia glukozy poniżej 1 mmol/l , powodując zaburzenia świadomości, splatanie lub konwulsje).

Epizody hipoglikemii występujące podczas stosowania akarbozy należy leczyć podając glukozę, a nie sacharozę. Akarboza opóźnia trawienie i wchłanianie disacharydów, nie monosacharydów.

Spożywanie sacharozy (cukru trzcinowego) oraz produktów żywnościowych zawierających sacharozę podczas stosowania akarbozy, powoduje często objawy dyskomfortu ze strony przewodu pokarmowego, a nawet biegunki, będące wynikiem zwiększonej fermentacji węglowodanów w jelicie grubym.

Leki adsorbujące (np. węgiel aktywny) oraz preparaty enzymów trawiennych, zawierające enzymy rozkładające węglowodany (np. amylaza, pankreatyna) mogą zmniejszać działanie akarbozy, dlatego nie należy ich stosować jednocześnie.

Jednoczesne podawanie akarbozy i neomycyny może prowadzić do nasilonego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi po posiłku oraz zwiększenia częstości i ciężkości działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Jeśli objawy są ciężkie, może być uzasadnione czasowe zmniejszenie dawki akarbozy.

Jednoczesne podawanie cholestyraminy może nasilić działanie akarbozy, szczególnie dotyczące zmniejszenia stężenia insuliny po posiłku. Należy więc unikać jednoczesnego podawania akarbozy i cholestyraminy. W rzadkich przypadkach jednoczesnego odstawiania akarbozy i cholestyraminy należy zachować ostrożność, ponieważ stwierdzano zjawisko odbicia dotyczące stężenia insuliny u pacjentów bez cukrzycy.

W pojedynczych przypadkach akarboza może wpływać na dostępność biologiczną digoksyny - może być konieczna zmiana dawkowania digoksyny. Należy rozważyć kontrolowanie stężenia digoksyny w surowicy.

W badaniu pilotażowym dotyczącym ewentualnych interakcji między akarbozą a nifedypiną nie stwierdzono znacznych lub odtwarzalnych zmian profili stężenia nifedypiny w osoczu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego Acarbose Bluepharma u kobiet podczas ciąży, ze względu na brak dostatecznych danych z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że po podaniu znakowanej radioaktywnie akarbozy karmiącym samicom szczura, stwierdzono niewielką ilość substancji w mleku. Nie ma jak na razie podobnych danych dotyczących ludzi.

Nie wiadomo, czy akarboza przenika do mleka kobiecego i nie można wykluczyć jej wpływu na organizm dziecka. Nie należy podawać produktu Acarbose Bluepharma kobietom w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Częstości występowania działań niepożądanych produktu Acarbose Bluepharma opisywanych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (badania kontrolowane placebo: akarboza N = 8595; placebo N = 7278) przedstawiono w tabeli poniżej.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$) i rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$).

Działania niepożądane raportowane wyłącznie po wprowadzeniu produktu do obrotu (stan: 31 grudnia 2005), a dla których częstości nie można określić, zostały oznaczone jako „częstość nieznana”.

Charakterystyka kliniczna (MedDRA)	Bardzo często*	Często*	Niezbyt często*	Rzadko*	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje nadwrażliwości (wysypka, rumień, wykwit, pokrzywka)
Zaburzenia naczyniowe				obrzęk	
Zaburzenia żołądka i jelit	wzdęcia	biegunka, bóle żołądkowo-jelitowe w dole brzucha	nudności, wymioty, niestrawność		niedrożność jelit, podniedrożność jelit, odma pęcherzykowa jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczką	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					ostra uogólniona osutka krostkowa

* Częstości występowania działań niepożądanych produktu Acarbose Bluepharma opisywanych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (badania kontrolowane placebo: akarboza N = 8595; placebo N = 7278).

Po wprowadzeniu leku na rynek raportowano przypadki zaburzeń czynności wątroby: nieprawidłowa czynność wątroby, uszkodzenie wątroby. Odnotowywano przypadki zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu zakończone zgonem, szczególnie w Japonii.

U pacjentów którzy otrzymali zalecaną dawkę dobową 150mg do 300 mg akarbozy, rzadko stwierdzano istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby (przekraczające trzy razy górną granicę normy). Wartości nieprawidłowe mogą występować tymczasowo.

Kiedy pacjent nie przestrzega wyznaczonej diety w cukrzycy może nastąpić nasilenie działań niepożądanych w jelitach. Jeśli mimo przestrzegania zalecanej diety wystąpią uciążliwe działania niepożądane, konieczna jest konsultacja i tymczasowe lub stałe zmniejszenie dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Jeśli akarbozę w tabletkach przyjmuje się z jedzeniem i (lub) napojami zawierającym węglowodany, przedawkowanie może prowadzić do bębnicy, wzdęcia i biegunki. Jeśli akarbozę w tabletkach przyjmuje się poza posiłkami, nie powinny wystąpić nadmierne objawy ze strony jelit.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla akarbozy.

W przypadku przedawkowania, przez kolejne 4-6 godzin nie należy spożywać jedzenia lub napojów zawierających węglowodany. Biegunkę należy leczyć typowymi metodami zachowawczymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi. Inhibitory alfa-glukozydazy.
kod ATC: A10B F01.

Mechanizm działania

U wszystkich badanych gatunków akarboza wykazuje działanie w przewodzie pokarmowym. Działanie akarbozy opiera się na konkurencyjnym hamowaniu enzymów jelitowych (α -glukozydaz) biorących udział w rozkładaniu disacharydów, oligosacharydów i polisacharydów, opóźniając - w stopniu zależnym od dawki - trawienie tych węglowodanów w jelitach.

Prowadzi to do spowolnienia uwalniania i wchłaniania glukozy zawartej w tych węglowodanach. W ten sposób, akarboza przyczynia się do zmniejszenia przyrostu stężenia glukozy we krwi po posiłkach i łagodzi wahania stężenia glukozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu, tylko 1-2% aktywnego inhibitora jest wchłaniane.

Farmakokinetykę akarbozy badano po doustnym podaniu substancji znakowanej węglem ^{14}C (200 mg) zdrowym ochotnikiem. Średnio 35% całkowitej radioaktywności (suma inhibitorów i produktów rozkładu) zostało wydalone przez nerki w ciągu 96 h. Inhibitory wydalone w moczu stanowiły 1,7% podanej dawki. 50% dawki radioaktywnej zostało wydalone z kałem w ciągu 96 h. W stężeniu radioaktywności w osoczu krwi zaobserwowano dwie wartości szczytowe. Pierwsza wartość szczytowa stężenia równoważnego akarbozy wynosząca $52,2 \pm 15,7 \mu\text{g/l}$ zaobserwowana po $1,1 \pm 0,3 \text{ h}$, jest zgodna z danymi dotyczącymi zmian w stężeniu aktywnego inhibitora ($49,5 \pm 26,9 \mu\text{g/l}$ po $2,1 \pm 1,6 \text{ h}$). Druga wartość szczytowa wyniosła średnio $586,3 \pm 282,7 \mu\text{g/l}$ i została osiągnięta po $20,7 \pm 5,2 \text{ h}$. Drugi szczyt związany jest z wchłanianiem produktów rozkładu bakteryjnego z dalszych części jelita. W odróżnieniu od dawki radioaktywnej, maksymalne stężenia w osoczu substancji czynnej (inhibitora) są niższe o współczynnik wynoszący 10-20. Okres półtrwania eliminacji substancji czynnej wynosi $3,7 \pm 2,7 \text{ h}$ dla fazy dystrybucji i $9,6 \pm 4,4 \text{ h}$ dla fazy eliminacji.

Względna objętość dystrybucji wynosząca $0,32 \text{ l/kg mc.}$ została wyliczona w oparciu o zmiany stężenia w osoczu u zdrowych ochotników.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Badania mające na celu określenie LD_{50} przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Wartości LD_{50} określono po podaniu doustnym dawki większej niż 10 g / kg mc.

Wartości LD_{50} po podaniu dożylnym waha się od $3,8 \text{ g/kg}$ (pies) do $7,7 \text{ g/kg}$ (mysz).

Toksyczność podostra

Badania, w których akarbozę podawano doustnie przez zgłębnik, prowadzono na szczurach i psach przez trzy miesiące.

U szczurów, dawki dobowe do 450 mg/kg mc. były tolerowane i nie zaobserwowano objawów zatrucia w zakresie testowanych dawek.

W badaniu przeprowadzonych na psach, zastosowanie dziennych dawek $50\text{--}450 \text{ mg/kg mc.}$, było związane ze zmniejszeniem masy ciała. Miało to miejsce, ponieważ zwierzętom podawano dawkę na krótko przed podaniem paszy, a było rezultatem jej podawania w obecności akarbozy w układzie żołądkowo-jelitowym w czasie karmienia. Działanie farmakodynamiczne akarbozy prowadzi do ograniczonej dostępności węglowodanów z pożywienia, a tym samym do zmniejszenia masy ciała u zwierząt. Większy odstęp czasu pomiędzy podaniem leku a karmieniem w badaniach powodował, że u szczurów większość leku uległa eliminacji przed podaniem paszy, a co za tym idzie nie zaobserwowano wpływu na zmianę masy ciała.

Ze względu na zmiany w mechanizmie sprzężenia zwrotnego syntezy jelitowej α -amylazy, zmniejszenie aktywności α -amylazy w surowicy również obserwowano w badaniu na psach. Wzrost stężenia mocznika we krwi wystąpił również u psów którym podano akarbozę, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego metabolizmu katabolicznego związanego ze zmniejszeniem masy ciała.

Toksyczność przewlekła

U szczurów u których przez rok podawano w paszy do 4500 ppm akarbozy nie zaobserwowano objawów zatrucia. U psów, u których stosowano przez rok dawki dobowe do 400 mg/kg mc przez zgłębnik, zaobserwowano wyraźny spadek masy ciała, tak jak w badaniu toksyczności podostrej. Efekt ten był spowodowany silnym działaniem farmakodynamicznym akarbozy i był zmieniony w wyniku zwiększenia ilości paszy.

Kancerogenność

W badaniu, w którym szczury Sprague-Dawley otrzymywały do 4500 ppm akarbozy w paszy przez 24-26 miesięcy, obserwowano niedożywienie u zwierząt otrzymujących substancję leczniczą. Obserwowano również zależny od dawki wzrost wystąpienia guza miększu nerek (gruczolaka, hypernephroid carcinoma) na tle zmniejszenia całkowitej częstości wystąpienia guza. Gdy to badanie powtórzono, obserwowano również wzrost częstości wystąpienia łagodnego guza z komórek Leydiga w jądrach. Z powodu niedożywienia i nadmiernego spadku masy ciała badania te zostały uznane za niewystarczające do oceny karcinogenności właściwości akarbozy.

W dalszych badaniach na szczurach Sprague-Dawley, u których niedożywienie i spadek stężenia glukozy nie wystąpiły dzięki suplementacji glukozy lub podawania akarbozy przez zgłębnik, nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania nowotworów nerek lub guzów z komórek Leydiga.

W dodatkowym badaniu na szczurach Wistar i z zastosowaniem dawek do 4500 ppm akarbozy w paszy, nie zaobserwowano ani niedożywienia polekowego, ani zmiany w częstości wystąpienia guza. Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania guzów także u chomików otrzymujących do 4000 ppm akarbozy w pożywieniu przez 80 tygodni (z lub bez suplementacji glukozy).

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne akarbozy w badaniach z zastosowaniem doustnych dawek do 480 mg/kg/dobę u szczurów i królików.

Badania na szczurach nie wykazały zaburzeń płodności u mężczyzn i kobiet w dawkach do 540 mg/kg mc /dobę. Podanie doustne w dawce do 540 mg/kg mc./dobę w okresie rozwoju płodowego i laktacji u szczurów nie miało wpływu na przebieg porodu i potomstwo.

Właściwości mutagenne

Na podstawie licznych badań mutagenności nie stwierdzono żadnego działania genotoksycznego akarbozy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna,
Magnezu stearynian,
Skrobia kukurydziana,
Celuloza mikrokrystaliczna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistrach z folii PVC/PE/PVDC-Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 30, 50 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych zaleceń.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.
S. Martinho do Bispo
3045-016 COIMBRA
Portugalia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Acarbose Bluepharma, 50 mg, tabletki: 21602
Acarbose Bluepharma, 100 mg, tabletki: 21603

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 grudzień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/03/2017