

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwas kargluminowy Waymade, 200 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera do 3 mg sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabletki są białe lub białawe, podługne, do sporządzania zawiesiny, o wymiarach 18 mm x 6 mm, z trzema liniami podziału po obu stronach i literą „N” wytłoczoną po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kwas kargluminowy Waymade, 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej jest wskazany w leczeniu:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Kwas kargluminowy Waymade, 200 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób metabolicznych.

Dawkowanie:

- w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej:

W oparciu o doświadczenia kliniczne leczenie można rozpocząć już od pierwszego dnia życia.

Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc.

Następnie wielkość dawki powinna być dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).

Przy długotrwałym stosowaniu produktu leczniczego może nie być konieczne zwiększenie dawki w celu dostosowania jej do masy ciała, tak długo jak zapewniona jest dostateczna kontrola stężenia amoniaku. Dawki dobowe wynoszą od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc.

Próba wrażliwości na leczenie kwasem kargluminowym

Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia zalecane jest wykonanie próby indywidualnej wrażliwości pacjenta na działanie kwasu kargluminowego. Na przykład:

- u dziecka w stanie śpiączki należy rozpocząć od podawania dawki 100 do 250 mg/kg mc./dobę i oznaczać stężenie amoniaku co najmniej przed każdym podaniem produktu leczniczego; stężenie amoniaku powinno powrócić do normy w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia podawania produktu leczniczego Kwas kargluminowy Waymade, 200 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, - u pacjentów z hiperamonemią średnio nasiloną należy podać dawkę próbną od 100 do 200 mg/kg mc./dobę przez 3 dni, stosując dietę o stałej zawartości białek, i wykonywać regularne oznaczenia stężenia amoniaku w osoczu (przed posiłkiem i 1 godzinę po posiłku); dostosować odpowiednio dawkę produktu leczniczego w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.

- w kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej:

Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc.

Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek:

Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Kwas kargluminowy Waymade, 200 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Wymagane jest dostosowanie dawkowania do wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*).

- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 30–59 ml/min)
 - Zalecana dawka początkowa wynosi od 50 mg/kg mc./dobę do 125 mg/kg mc./dobę u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną niedoborem syntazy *N*-acetyloglutaminianowej (NAGS, ang. *N-acetylglutamate synthase*) lub kwasicą organiczną.
 - Przy stosowaniu długoterminowym dawka dobową będzie wynosić od 5 mg/kg mc./dobę do 50 mg/kg mc./dobę i należy dostosować ją indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR ≤ 29 ml/min)
 - Zalecana dawka początkowa wynosi od 15 mg/kg mc./dobę do 40 mg/kg mc./dobę u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS lub kwasicą organiczną.
 - Przy stosowaniu długoterminowym dawka dobową będzie wynosić od 2 mg/kg mc./dobę do 20 mg/kg mc./dobę i należy dostosować ją indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kwasu kargluminowego w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od urodzenia do 17 lat) z ostrą lub przewlekłą hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS i ostrą hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą propionową lub kwasicą metylomalonową; na podstawie tych danych dostosowanie dawkowania u noworodków nie jest uznawane za konieczne.

Sposób podawania:

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony WYŁĄCZNIE do stosowania doustnego (połknięcie lub podanie przez zgłąbник nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne).

Na podstawie danych farmakokinetycznych i doświadczenia klinicznego zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Dzielenie tabletek na pół umożliwia w większości przypadków uzyskanie wymaganego dawkowania. Niekiedy użycie ćwiartki tabletki może pomóc w uzyskaniu dawkowania zalecanego przez lekarza. Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, tak aby powstała zawiesina, którą należy przyjąć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy.

Zawiesina ma lekko kwaśny smak.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

W okresie stosowania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie leczenia

Stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Z uwagi na niewielką ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów hematologicznych.

Zalecenia dietetyczne

W przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podaży oraz suplementacja argininy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę produktu Kwas kargluminowy Waymade, należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy zawiera do 3 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 0,15% zalecanego przez WHO maksymalnego dobowego spożycia sodu.

Maksymalna dobową dawkę tego produktu leczniczego odpowiada 20% zalecanego przez WHO maksymalnego dobowego spożycia sodu.

Kwas kargluminowy Waymade, 200 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny, jest uważany za produkt o wysokiej zawartości sodu. Należy to szczególnie wziąć pod uwagę u osób na diecie o niskiej zawartości soli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały minimalny wpływ na rozwój płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Chociaż nie wiadomo czy kwas kargluminowy przenika do mleka ludzkiego, wykazano jego obecność w mleku samic szczura w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Z tego względu w okresie stosowania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu kwasu kargluminowego na płodność u ludzi. U szczurów nie zaobserwowano niepożądanego wpływu leczenia kwasem kargluminowym na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszane poniższe działania niepożądane pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: 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 $< 1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

- Działania niepożądane w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej

Badania diagnostyczne	<i>Niezbyt często</i> : zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często</i> : zwiększona potliwość <i>Nieznana</i> : wysypka

- Działania niepożądane w kwasicy organicznej

Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> : bradykardia
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt często</i> : biegunka, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często</i> : gorączka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Nieznana</i> : wysypka

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, PL-02 222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U jednego pacjenta leczonego kwasem kargluminowym, u którego dawka została zwiększona do 750 mg/kg mc./dobę, wystąpiły objawy zatrucia o charakterze reakcji sympatykomimetycznej: tachykardia, obfite pocenie się, wzmożone wydzielanie śluzu w oskrzelach, podwyższona temperatura ciała i niepokój ruchowy. Objawy te ustąpiły z chwilą obniżenia dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: aminokwasy i pochodne; kod ATC: A16AA05

Mechanizm działania

Kwas kargluminowy jest strukturalnym analogiem N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.

Wykazano *in vitro*, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową występującą w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano *in vivo*, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem u szczurów. Można wyjaśnić to na podstawie następujących obserwacji:

- i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu,
- ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytozolu.

Działanie farmakodynamiczne

Inne badania przeprowadzono na szczurach, w różnych warunkach doświadczalnych, prowadzących do zwiększenia podaży amoniaku (głodzenie, dieta bezbiałkowa lub wysokobiałkowa). Wykazano, że kwas kargluminowy powoduje zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi oraz zwiększenie stężenia mocznika we krwi i w moczu, przy czym wystąpił znaczny wzrost ilości aktywatorów syntetazy karbamoilofosforanowej w wątrobie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że u pacjentów z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej kwas kargluminowy pobudza szybką normalizację stężeń amoniaku w osoczu, zazwyczaj w ciągu 24 godzin. Jeśli leczenie podjęto przed wystąpieniem nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, obserwowano normalny wzrost i rozwój psychoruchowy pacjentów.

U pacjentów z kwasicami organicznymi (noworodków i nie-noworodków) leczenie kwasem kargluminowym pobudzało szybkie zmniejszanie stężenia amoniaku w osoczu, obniżając ryzyko powikłań neurologicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kwasu kargluminowego była badana u zdrowych ochotników płci męskiej przy wykorzystaniu zarówno produktu znakowanego radioizotopem, jak i produktu nie znakowanego.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, wchłonięciu ulega szacunkowo 30% kwasu kargluminowego. Przy tym poziomie dawki u 12 ochotników, którym podano tabletki zawierające kwas kargluminowy, stężenie produktu leczniczego w osoczu osiągnęło wartość szczytową 2,6 µg/ml (mediana; zakres wartości 1,8-4,8) po 3 godzinach (mediana; zakres wartości 2-4).

Dystrybucja

Krzywa eliminacji kwasu kargluminowego z osocza jest dwufazowa, z fazą szybką obejmującą 12 godzin po podaniu produktu leczniczego, po której następuje faza powolna (końcowy okres półtrwania biologicznego do 28 godzin).

Nie występuje wnikanie leku do erytrocytów na drodze dyfuzji. Nie stwierdzono wiązania leku z białkami osocza.

Metabolizm

Pewna część kwasu kargluminowego ulega metabolizmowi. Sugeruje się, że zależnie od aktywności, flora bakteryjna zasiedlająca jelita może inicjować proces rozkładu, doprowadzając do różnego

stopnia metabolizmu cząsteczki leku. Jednym z metabolitów zidentyfikowanych w kale jest kwas glutaminowy. Metabolity można wykryć w osoczu krwi w stężeniu szczytowym po upływie 36-48 godzin przy bardzo powolnym spadku stężenia (okres półtrwania około 100 godzin). Końcowym produktem metabolizmu kwasu kargluminowego jest dwutlenek węgla usuwany przez płuca.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, 9% dawki zostało wydalone w postaci niezmienionej z moczem, a do 60% dawki z kałem.

Stężenia kwasu kargluminowego w osoczu oznaczano u pacjentów ze wszystkich grup wiekowych, od noworodków po młodzież, leczonych różnymi dawkami dobowymi (7 – 122 mg/kg mc./dobę). Zakres stężeń był zgodny z mierzonymi u zdrowych osób dorosłych, nawet w przypadku noworodków. Niezależnie od dawki dobowej, stężenia zmniejszały się powoli w ciągu 15 godzin do poziomu ok. 100 ng/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetykę kwasu kargluminowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek porównano z tą u osób z prawidłową czynnością nerek, po podaniu doustnym jednej dawki kwasu kargluminowego 40 mg/kg mc. lub 80 mg/kg mc. Podsumowanie C_{max} i AUC_{0-T} kwasu kargluminowego znajduje się w tabeli niżej. Stosunki średnich geometrycznych (90% CI) AUC_{0-T} u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do wartości u odpowiednio dobranych osób kontrolnych z prawidłową czynnością nerek wynosiły odpowiednio około 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) i 6,9 (4,79, 9,96). Klirens nerkowy (CL_r) zmniejszył się odpowiednio 0,79-, 0,53- i 0,15-krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do wartości u osób z prawidłową czynnością nerek. Zmiany farmakokinetyki kwasu kargluminowego towarzyszące zaburzeniom czynności nerek uważa się za klinicznie istotne, a dostosowanie dawek byłoby uzasadnione u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [patrz „Dawkowanie” i „Sposób podawania” (4.2)].

Średnie wartości (± SD) C_{max} i AUC_{0-T} kwasu kargluminowego po podaniu jednej doustnej dawki kwasu kargluminowego 80 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u odpowiednio dobranych osób kontrolnych z prawidłową czynnością nerek

Parametry farmakokinetyczne	Prawidłowa czynność (Ia) N=8	Łagodne zaburzenia N=7	Umiarkowane zaburzenia N=6	Prawidłowa czynność (Ib) N=8	Ciężkie zaburzenia N=6
	80 mg/kg mc.			40 mg/kg mc.	
C_{max} (ng/ml)	2982,9 (552,1)	5056,1 (2074,7)	6018,8 (2041,0)	1890,4 (900,6)	8841,8 (4307,3)
AUC_{0-T} (ng·h/ml)	28 312,7 (6204,1)	53 559,3 (20 267,2)	80 543,3 (22 587,6)	20 212,0 (6185,7)	144 924,6 (65 576,0)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że kwas kargluminowy podawany doustnie w dawkach 250, 500, 1000 mg/kg mc. nie wpływa w sposób statystycznie znamieny na oddychanie, ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy.

Kwasu kargluminowy nie wykazywał istotnej aktywności mutagennej w szeregu prób genotoksyczności wykonanych *in vitro* (test Ames, analiza metafaz limfocytów ludzkich) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u szczura).

Przy podawaniu pojedynczych dawek kwasu kargluminowego do 2800 mg/kg mc. doustnie i 239 mg/kg mc. dożylnie w badaniach na dorosłych szczurach nie stwierdzono przypadków śmiertelnych lub występowania nieprawidłowych objawów klinicznych. U nowonarodzonych szczurów otrzymujących dobowe dawki kwasu kargluminowego dożołądkowo przez okres 18 dni, a także u młodych szczurów otrzymujących dobowe dawki kwasu kargluminowego przez okres 26 tygodni,

jako poziom bez obserwowanego działania (ang. NOEL = *no observed effect level*) wyznaczono dawkę 500 mg/kg mc./dobę, a jako poziom bez obserwowanego działania szkodliwego (ang. NOAEL = *no observed adverse effect level*) wyznaczono dawkę 1000 mg/kg mc./dobę.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność u samców i samic. U szczurów i królików nie uzyskano dowodów embriotoksyczności, toksyczności dla płodu lub teratogenności leku do poziomu dawek działających toksycznie na samice ciężarne, stanowiących 50-krotność dawki dla człowieka w przypadku szczurów i 7-krotność dawki dla człowieka w przypadku królików. Kwas kargluminowy jest wydzielany do mleka matki u szczurów w okresie laktacji, a chociaż nie stwierdzono wpływu na rozwój potomstwa, zaobserwowano pewien wpływ na masę ciała/przyrost masy ciała u potomstwa karmionego mlekiem przez samice otrzymujące dawkę leku 500 mg/kg mc./dobę oraz wyższą śmiertelność potomstwa karmionego przez samice otrzymujące dawkę 2000 mg/kg mc./dobę, która stanowiła dawkę toksyczną dla samic. Ekspozycja układowa w przypadku samic karmiących na lek po dawkach 500 i 2000 mg/kg/dobę stanowiła 25-krotność i 70-krotność oczekiwanej ekspozycji u człowieka.

Nie wykonano badań rakotwórczości kwasu kargluminowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumaran

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelka

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 1 miesiąc

Blistry

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Po pierwszym otwarciu butelki: Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Blistry

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

5, 15 lub 60 tabletek w butelce z polietylenu o wysokiej gęstości z polipropylenowym wieczkiem zabezpieczającym przed dostępem dzieci z wkładką i wkładem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Blistry

5, 15 lub 60 tabletek w blistrze Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88
1101 CM Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO