

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tranexamic acid Sunho, 100 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 100 mg kwasu traneksamowego.
1 ampułka z 5 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 500 mg kwasu traneksamowego.
1 ampułka z 10 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 1000 mg kwasu traneksamowego.
1 fiolka z 5 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 500 mg kwasu traneksamowego.
1 fiolka z 10 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 1000 mg kwasu traneksamowego.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH pomiędzy 6,5 a 8,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwas traneksamowy jest wskazany u dorosłych i dzieci powyżej 1. roku życia w celu zapobiegania i leczenia krwotoków spowodowanych miejscową lub ogólną fibrynolizą.

Szczegółowe wskazania do stosowania obejmują:

- Krwotok spowodowany uogólnioną lub miejscową fibrynolizą, taki jak:
 - Krwotok miesiączkowy i krwotok maciczny,
 - Krwawienia z przewodu pokarmowego,
 - Zaburzenia krwotoczne układu moczowego w następstwie operacji gruczołu krokowego lub zabiegów chirurgicznych w obrębie układu moczowego,
- Zabiegi chirurgiczne dotyczące ucha, nosa, gardła (wycięcie wyrostki adenoidalnych, wycięcie migdałków, ekstrakcja zęba),
- Zabiegi chirurgiczne ginekologiczne lub zaburzenia położnicze,
- Zabiegi chirurgiczne w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz inne poważne interwencje chirurgiczne, takie jak zabiegi chirurgiczne dotyczące układu krążenia,
- Opanowanie krwotoku spowodowanego podaniem leku fibrynolitycznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Jeśli nie zalecono inaczej, stosuje się następujące dawki:

1. Standardowe leczenie miejscowej fibrynolizy:

0,5 g (1 ampułka/fiolka zawierająca 5 mL) do 1 g (1 ampułka/fiolka zawierająca 10 mL lub

2 ampułki/fiolki zawierające po 5 mL) kwasu traneksamowego w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego lub infuzji (= 1 mL/minutę) dwa do trzech razy na dobę.

2. Standardowe leczenie uogólnionej fibrynolizy:

1 g (1 ampułka/fiolka zawierająca 10 mL lub 2 ampułki/fiolki zawierające po 5 mL) kwasu traneksamowego w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego lub infuzji (= 1 mL/minutę) co każde 6 do 8 godzin, równoważne 15 mg/kg mc.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek, ze względu na ryzyko kumulacji produktu leczniczego, stosowanie kwasu traneksamowego jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, dawkowanie kwasu traneksamowego należy zmniejszyć zgodnie ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi:

Stężenie kreatyniny w surowicy krwi		Dawka dożylna	Podawanie
mikromol/L	mg/10 mL		
120 do 249	1,35 do 2,82	10 mg/kg mc.	Co 12 godzin
250 do 500	2,82 do 5,65	10 mg/kg mc.	Co 24 godziny
>500	>5,65	5 mg/kg mc.	Co 24 godziny

Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku od 1. roku życia, dla aktualnie zatwierdzonych wskazań opisanych w punkcie 4.1, dawkowanie mieści się w zakresie 20 mg/kg mc./dobę. Jednak dane dotyczące skuteczności, dawkowania i bezpieczeństwa stosowania dla tych wskazań są ograniczone. Skuteczność, dawkowanie i bezpieczeństwo stosowania kwasu traneksamowego u dzieci poddawanych operacjom kardiochirurgicznym nie została w pełni ustalona. Obecnie dostępne dane są ograniczone i zostały opisane w punkcie 5.1.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne, chyba że istnieją dowody potwierdzające wystąpienie niewydolności nerek.

Sposób podawania

Podawanie jest ściśle ograniczone do powolnego wstrzyknięcia dożylnego lub infuzji (patrz punkt 6.6), maksymalnie 1 mL na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostra zakrzepica żył lub tętnic (patrz punkt 4.4).
- Stany fibrynolityczne wtórne do koagulopatii ze zużycia czynników krzepnięcia krwi, z wyjątkiem tych, w których dominuje aktywacja układu fibrynolitycznego z ostrymi ciężkimi krwawieniami (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (ryzyko kumulacji produktu leczniczego).
- Drgawki w wywiadzie.
- Wstrzyknięcia dooponowe i dokomorowe, podania domózgowe (ryzyko obrzęku mózgu i drgawek).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy ściśle przestrzegać podanych poniżej wskazań i sposobu podawania:

- Wstrzyknięcia dożylna należy wykonywać bardzo powoli (nie szybciej niż 1 mL na minutę).

- Nie należy podawać kwasu traneksamowego domięśniowo.

Drgawki

W trakcie leczenia kwasem traneksamowym zgłaszano przypadki drgawek. W zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych (CABG, ang. Coronary Artery Bypass Graft), większość z tych przypadków była zgłaszana po dożylnym wstrzyknięciu kwasu traneksamowego w dużych dawkach. Po zastosowaniu zalecanych mniejszych dawek kwasu traneksamowego, częstość występowania drgawek pooperacyjnych była taka sama jak u pacjentów nieleczonych.

Zaburzenie widzenia

Należy wziąć pod uwagę, że mogą wystąpić zaburzenia widzenia, w tym osłabienie widzenia, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia kolorów, a w razie potrzeby należy przerwać leczenie. W przypadku ciągłego, długotrwałego stosowania kwasu traneksamowego wskazane jest regularne wykonywanie badań okulistycznych (badania oczu, w tym badania ostrości widzenia, widzenia barw, dna oka, pola widzenia itp.). W przypadku patologicznych zmian ocznych, zwłaszcza chorób siatkówki, lekarz po konsultacji ze specjalistą, powinien zdecydować indywidualnie w każdym przypadku, czy konieczne jest długotrwałe stosowanie kwasu traneksamowego.

Krwiomocz

W przypadku krwiomoczu z górnych dróg moczowych, istnieje ryzyko niedrożności cewki moczowej.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Przed zastosowaniem kwasu traneksamowego, należy ocenić czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z chorobami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub u pacjentów ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie rodzinnym (pacjenci z dużym ryzykiem trombofilii), kwas traneksamowy należy podawać tylko, jeśli istnieje wyraźne wskazanie medyczne po konsultacji z lekarzem doświadczonym w utrzymywaniu hemostazy i pod ścisłym nadzorem lekarza (patrz punkt 4.3).

Kwas traneksamowy należy podawać ostrożnie u pacjentek przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne, z powodu zwiększonego ryzyka zakrzepicy (patrz punkt 4.5).

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

W większości przypadków, pacjentów z rozsianym zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. Disseminated Intravascular Coagulation) nie należy leczyć kwasem traneksamowym (patrz punkt 4.3). Podawanie kwasu traneksamowego musi być ograniczone do pacjentów, u których dominuje aktywacja układu fibrynolitycznego z ostrymi ciężkimi krwawieniami. Charakterystyczny profil hematologiczny jest zbliżony do następującego: skrócony czas lizy skrzepu euglobulinowego, wydłużony czas protrombinowy, zmniejszone stężenie fibrynogenu w osoczu, czynników V i VIII, plazminogenu, plazminy i alfa-2 makroglobuliny; prawidłowe stężenie P i P-kompleks w osoczu krwi, tzn. czynników II (protrombiny), VIII i X oraz zwiększone stężenie produktów degradacji fibrynogenu; prawidłowa liczba płytek krwi. Powyższe zakłada, że podstawowy stan chorobowy nie modyfikuje samodzielnie różnych elementów tego profilu. W takich ostrych przypadkach, pojedyncza dawka 1 g kwasu traneksamowego często wystarcza do opanowania krwawienia. Stosowanie kwasu traneksamowego w DIC można rozważać jedynie wtedy, gdy jest dostępne odpowiednie zaplecze laboratoryjne hematologiczne oraz specjalistyczna wiedza.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwzakrzepowymi musi odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w tej dziedzinie. U pacjentów leczonych kwasem traneksamowym, należy ostrożnie stosować produkty lecznicze, które wpływają na hemostazę. Teoretyczne istnieje ryzyko zwiększonego potencjału tworzenia skrzepliny, np. w przypadku jednoczesnego stosowania estrogenów.

Alternatywnie, przeciwfibrinolityczne działanie produktu może być antagonizowane przez leki trombolityczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak lub ograniczona ilość wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu traneksamowego u kobiet w okresie ciąży. Dlatego, chociaż badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, w celu zachowania ostrożności nie zaleca się stosowania kwasu traneksamowego podczas pierwszego trymestru ciąży.

Ograniczone dane kliniczne dotyczące zastosowania kwasu traneksamowego, w różnych stanach klinicznych związanych z krwotokiem, podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży nie wykazały szkodliwego wpływu na płód. Kwas traneksamowy należy stosować w całym okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Kwas traneksamowy przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu, nie zaleca się karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu kwasu traneksamowego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zgłaszane działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W ramach każdej kategorii, zdarzenia niepożądane ułożono w kolejności częstości ich występowania, zgodnie ze zmniejszającym się ich nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			- Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego			- Drgawki, zwłaszcza w przypadku niewłaściwego zastosowania produktu leczniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia oka			- Zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia widzenia barw
Zaburzenia naczyniowe			- Złe samopoczucie z niedociśnieniem tętniczym, z utratą świadomości lub bez

			(zwykle po zbyt szybkim wstrzyknięciu dożylnym, wyjątkowo po podaniu doustnym) - Zakrzepica żył lub tętnic w różnych częściach ciała
Zaburzenia żołądka i jelit	- Biegunka - Wymioty - Nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		- Alergiczne zapalenie skóry	

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą zawierać: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, niedociśnienie tętnicze oraz drgawki. Wykazano, że drgawki mają tendencję do występowania z większą częstością wraz ze zwiększeniem dawki. Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno być wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; leki przeciwfibrynolityczne, aminokwasy, kod ATC: B02AA02.

Działanie przeciwkrwotoczne kwasu traneksamowego polega na hamowaniu fibrynolitycznej aktywności plazminy.

Kwas traneksamowy tworzy kompleks z plazminogenem; kwas traneksamowy jest związany z plazminogenem podczas przekształcenia w plazminę.

Działanie kompleksu kwas traneksamowy - plazmina na aktywność fibryny jest słabsze niż działanie samej wolnej plazminy.

W badaniach *in vitro* wykazano, że duże dawki kwasu traneksamowego zmniejszyły aktywność dopełniacza.

Dzieci i młodzież

Dzieci powyżej 1. roku życia

Podczas przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano 12 badań dotyczących skuteczności kwasu traneksamowego w populacji dzieci i młodzieży poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym,

badania objęły łącznie 1073 dzieci, spośród których 631 otrzymało kwas traneksamowy. Większość badań była kontrolowana placebo. Badana populacja była heterogenna pod względem wieku, rodzaju zabiegu, schematu dawkowania. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie kwasu traneksamowego powoduje mniejszą utratę krwi oraz zmniejszone zapotrzebowanie na produkty krwiopochodne u dzieci i młodzieży poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym (CPB ang. cardiopulmonary bypass) w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia, szczególnie u pacjentów z sinicą lub pacjentów poddawanych wielokrotnym zabiegom.

Najbardziej właściwym schematem dawkowania wydaje się być:

- pierwszy wlew w bolusie w dawce 10 mg/kg mc. po wprowadzeniu do znieczulenia i przed nacięciem skóry;
- wlew ciągły w dawce 10 mg/kg mc./godzinę lub wstrzyknięcie do pompy krążenia pozaustrojowego w dawce dostosowanej do procedury pompy, zarówno zgodnie z masą ciała pacjenta w dawce 10 mg/kg, jak również zgodnie z objętością pompy, z ostatnim wstrzyknięciem 10 mg/kg podawanym na koniec krążenia pozaustrojowego.

Mimo, że badania zostały wykonane na niewielkiej grupie pacjentów, ograniczone dane wskazują, że preferowany jest wlew ciągły kwasu traneksamowego, który zapewnia utrzymanie się jego terapeutycznego stężenia w osoczu podczas trwania zabiegu.

U dzieci nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących oceny zależności dawka – skutek oraz badań farmakokinetycznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie kwasu traneksamowego w osoczu jest osiągane bardzo szybko po krótkim wlewie dożylnym, po którym stężenie w osoczu krwi spada w sposób wielowykładniczy.

Dystrybucja

W stężeniu leczniczym w osoczu krwi, kwas traneksamowy wiąże się z białkami osocza w około 3% i wydaje się to być w pełni uzasadnione jego wiązaniem z plazminogenem. Kwas traneksamowy nie wiąże się z albuminami surowicy krwi. Początkowa objętość dystrybucji wynosi około 9 do 12 litrów. Kwas traneksamowy przenika przez barierę łożyska. Po podaniu dwunastu ciężarnym kobietom dożylną dawki 10 mg/kg mc., stężenie kwasu traneksamowego w surowicy krwi mieściło się w zakresie 10-53 µg/mL, natomiast stężenie we krwi pępowinowej mieściło się w zakresie 4-31 µg/mL. Kwas traneksamowy szybko przenika do płynu stawowego i błony maziowej. Po podaniu siedemnastu pacjentom poddawanych operacji kolana dożylną dawki 10 mg/kg mc., stężenie w płynach stawowych było podobne do obserwowanego w odpowiednich próbkach surowicy. Stężenie kwasu traneksamowego w wielu innych tkankach jest ułamkiem tego, który jest obserwowany we krwi (mleko kobiece, 1/100; płyn mózgowo-rdzeniowy, 1/10; ciecz wodnista, 1/10). Kwas traneksamowy wykryto w nasieniu, gdzie hamuje aktywność fibrynolityczną, ale nie wpływa na migrację plemników.

Eliminacja

Kwas traneksamowy jest głównie wydalany z moczem w niezmienionej postaci. Główną drogą eliminacji jest wydalenie nerkowe poprzez przesączanie kłębuszkowe. Klirens nerkowy jest równy klirensowi osoczu (110 do 116 mL/min). Wydalanie kwasu traneksamowego wynosi około 90% w ciągu pierwszych 24 godzin po dożylnym podaniu dawki 10 mg/kg mc. Okres półtrwania kwasu traneksamowego wynosi około 3 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Stężenie w osoczu zwiększa się u pacjentów z niewydolnością nerek.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań farmakokinetycznych u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. U zwierząt zaobserwowano aktywność padaczkorodną kwasu traneksamowego podczas jego stosowania dokanałowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z krwią przeznaczoną do transfuzji ani z roztworami zawierającymi penicylinę.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu: roztwór do wstrzykiwań / do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas przechowywania i warunki przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać. Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

5 x 5 mL

5 x 10 mL

Bezbarwna, przezroczysta, wykonana ze szkła typu I ampułka o pojemności 10 mL zawierająca 5 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji w blistrze z PVC i w tekturowym pudełku.

Bezbarwna, przezroczysta, wykonana ze szkła typu I ampułka o pojemności 10 mL zawierająca 10 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji w blistrze z PVC i w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

10 x 5 mL

10 x 10 mL

Bezbarwne, przezroczyste fiolki ze szkła typu I o pojemności 10 mL zamknięte korkami z gumy bromobutyłowej pokrytej warstwą z fluorowanego etylenu propylenu (FEP) i aluminiowymi wieczkami, zawierające 5 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji. Fiolki pakowane są w blistry z PCV oraz w tekturowe pudełko.

Bezbarwne, przezroczyste fiolki ze szkła typu I o pojemności 10 mL zamknięte korkami z gumy bromobutyłowej pokrytej warstwą z fluorowanego etylenu propylenu (FEP) i aluminiowymi wieczkami, zawierające 10 mL roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. Fiolki pakowane są w blistry z PCV oraz w tekturowe pudełko.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy Tranexamic acid Sunho można mieszać z większością roztworów do infuzji, takich jak roztwory elektrolitów, roztwory węglowodanów, roztwory aminokwasów i roztwory dekstranu. Do produktu leczniczego Tranexamic acid Sunho może być dodana heparyna.

Produkt leczniczy Tranexamic acid Sunho jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sunho Pharma Europe Sp. z o.o.
ul. Długa 29
00-238 Warszawa

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