

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Belnifrem, 1,5 mg/dawkę, roztwór doustny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka (uruchomienie pompki) dostarcza 0,19 ml roztworu zawierającego 1,5 mg cytyzynikliny (poprzednio stosowana nazwa: cytyzyna).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka produktu leczniczego (0,19 ml) zawiera: 0,17 mg etanolu, 44,87 mg glikolu propylenowego i 1,71 mg pirosiarczynu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Bezbarwny do żółtego, przezroczysty płyn o smaku miętowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zaprzestanie palenia tytoniu i zmniejszenie głodu nikotynowego u dorosłych palaczy, którzy chcą przestać palić. Celem stosowania produktu leczniczego Belnifrem jest trwałe zaprzestanie stosowania produktów zawierających nikotynę.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedno opakowanie produktu leczniczego Belnifrem (100 dawek) wystarcza na cały cykl leczenia. Czas trwania leczenia to 25 dni.

Belnifrem należy przyjmować zgodnie z następującym harmonogramem:

| Dni terapii        | Zalecane dawkowanie    | Maksymalna dawka dobową |
|--------------------|------------------------|-------------------------|
| Od 1. do 3. dnia   | 1 dawka co 2 godziny   | 6 dawek                 |
| Od 4. do 12. dnia  | 1 dawka co 2,5 godziny | 5 dawek                 |
| Od 13. do 16. dnia | 1 dawka co 3 godziny   | 4 dawki                 |
| Od 17. do 20. dnia | 1 dawka co 5 godzin    | 3 dawki                 |
| Od 21. do 25. dnia | 1-2 dawki na dobę      | do 2 dawek              |

Należy zrezygnować z palenia tytoniu nie później niż w 5. dniu od rozpoczęcia leczenia. Osoba, która zaprzestała palenia nie powinna wypalić ani jednego papierosa. Jest to niezbędne do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. W przypadku niepowodzenia leczenia, należy je przerwać i po upływie 2 do 3 miesięcy, można rozpocząć leczenie ponownie.

*Szczególne grupy pacjentów (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby)*

Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu leczniczego Belnifrem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Belnifrem u pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 65 lat.

*Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Belnifrem u osób w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Belnifrem u osób w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Belnifrem należy przyjmować doustnie.

Belnifrem można podawać z wodą/płynem lub bez wody/płynu.

Zalecenia dotyczące odblokowania pompki i użytkowania

- Należy zdjąć nasadkę ochronną aplikatora.
- Należy ustawić pojemnik tak, aby pompka znajdowała się na górze pojemnika.
- Pompkę należy napełnić poprzez naciśnięcie górnej części pojemnika (pompki) palcem wskazującym 5 razy, aż do pojawienia się pełnej dawki. Po wstępnym przygotowaniu (co jest konieczne tylko przy pierwszym użyciu produktu) każde uruchomienie pompki dostarcza 1,5 mg cytyzynikliny.
- Po przygotowaniu, pacjent powinien skierować dyszę jak najbliżej otwartych ust.
- Należy nacisnąć raz górną część dozownika i wypuścić jedną porcję do ust, unikając kontaktu z wargami i z częściami jamy ustnej.
- Po użyciu należy nałożyć nakładkę ochronną na aplikator.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Niestabilna dławica piersiowa,
- Przebyty niedawno zawał mięśnia sercowego,
- Klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca,
- Przebyty niedawno udar mózgu,
- Ciąża i karmienie piersią.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt leczniczy Belnifrem powinien być przyjmowany tylko przez osoby z poważnym zamiarem odstawienia nikotyny. Pacjent powinien być świadomy, że równoczesne stosowanie produktu leczniczego oraz palenie tytoniu lub stosowanie produktów zawierających nikotynę może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych nikotyny.

Produkt leczniczy Belnifrem należy ostrożnie stosować w przypadku choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, guza chromochłonnego nadnerczy, miażdżycy tętnic i innych chorób naczyń obwodowych, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, choroby refluksowej przełyku, nadczynności tarczycy, cukrzycy oraz schizofrenii, zaburzeń czynności nerek i wątroby.

Zaprzestanie palenia:

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne zawarte w dymie tytoniowym indukują metabolizm leków metabolizowanych przez cytochrom CYP1A2 (i prawdopodobnie przez CYP 1A1). Zaprzestanie palenia

tytoniu przez osobę palącą może prowadzić do spowolnienia metabolizmu, a w konsekwencji wzrostu stężenia takich leków we krwi. Ma to potencjalne znaczenie kliniczne dla produktów o wąskim indeksie terapeutycznym, np. teofilina, takryna, klozapina i ropinirol.

Stężenia w osoczu innych produktów leczniczych metabolizowanych częściowo przez CYP1A2, np. imipramina, olanzapina, kломipramina i fluwoksamina mogą również wzrastać po zaprzestaniu palenia tytoniu, chociaż brak jest danych potwierdzających tę hipotezę, a potencjalne znaczenie kliniczne tego działania dla wyżej wymienionych leków nie jest znane. Ograniczone dane wskazują, że palenie tytoniu może również indukować metabolizm flekainidu i pentazocyny.

Obniżenie nastroju, rzadko obejmujące myśli samobójcze i próby samobójcze, może być objawem odstawienia nikotyny. Lekarze powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia ciężkich objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów, którzy próbują zaprzestać palenia lub używania innych produktów zawierających nikotynę, z leczeniem lub bez leczenia.

#### Zaburzenia psychiczne w wywiadzie

Zaprzestanie palenia tytoniu, z farmakoterapią lub bez, może wiązać się z zaostrzeniem podstawowej choroby psychicznej (np. depresji).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami psychicznymi w wywiadzie i pacjentom tym należy udzielić odpowiednich porad.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Belnifrem (patrz punkt 4.5 i 4.6).

#### **Etanol, glikol propylenowy, sól, pirosiarczyn sodu**

Ten produkt leczniczy zawiera 0,17 mg alkoholu (etanolu) w każdej jednostce dawkowania (0,19 ml), co jest równoważne 90,00 mg/100 ml (0,09% w/v). Ilość alkoholu w dawce tego leku jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Ten produkt leczniczy zawiera 44,87 mg glikolu propylenowego w każdej jednostce dawkowania (0,19 ml), co odpowiada 237,53 mg/ml.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera pirosiarczyn sodu. Rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie należy stosować produktu leczniczego Belnifrem jednocześnie z lekami przeciwgruźliczymi. Brak innych danych klinicznych dotyczących istotnych interakcji z innymi lekami.

Pacjent powinien być świadomy, że równoczesne przyjmowanie produktu leczniczego i palenie tytoniu lub stosowanie produktów zawierających nikotynę może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych nikotyny (patrz punkt 4.4).

#### Antykoncepcja hormonalna

Obecnie nie wiadomo, czy Belnifrem może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo, dlatego kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo powinny stosować dodatkową metodę barierową.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania cytyzynikliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Belnifrem jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Produkt leczniczy Belnifrem jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Belnifrem na płodność.

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Belnifrem (patrz punkt 4.5 i 4.4). Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo powinny zastosować dodatkową metodę barierową.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Belnifrem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne i dotychczasowe doświadczenie ze stosowaniem produktu zawierającego cytyzyniklinę wskazują na dobrą tolerancję cytyzynikliny. Odsetek pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych, wynosił 6-15,5% i w badaniach kontrolowanych był porównywalny do odsetka pacjentów przerywających leczenie w grupie otrzymującej placebo. Zwykle obserwowano działania niepożądane, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, dotyczące najczęściej układu pokarmowego. Większość działań niepożądanych wystąpiła na początku leczenia i ustępowała wraz z jego trwaniem. Objawy te mogą być również wynikiem zaprzestania palenia tytoniu, a nie stosowania produktu leczniczego.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w badaniach klinicznych. Częstość występowania zdefiniowano następująco: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

bardzo często: zmiana apetytu (głównie zwiększenie), zwiększenie masy ciała

### **Zaburzenia układu nerwowego:**

bardzo często: bóle głowy, rozdrażnienie, zaburzenia snu (bezsenność, senność, ospałość, nietypowe sny, koszmary senne), zmiany nastroju, lęk

często: zawroty głowy, trudności z koncentracją

niezbyt często: uczucie ciężkości w głowie, obniżenie libido

### **Zaburzenia oka:**

niezbyt często: łzawienie

### **Zaburzenia serca:**

bardzo często: tachykardia

często: zwolnienie akcji serca

**Zaburzenia naczyniowe:**

bardzo często: nadciśnienie tętnicze

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

niezbyt często: duszność, wzmożone odkrztuszanie

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

bardzo często: suchość w jamie ustnej, bóle brzucha (głównie w nadbrzuszu), nudności,

często: wymioty, zmiany smaku, zaparcia, biegunka, wzdęcia, pieczenie języka, zgaga

niezbyt często: nadmierne ślinienie

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

bardzo często: wysypka

niezbyt często: wzmożona potliwość, zmniejszenie elastyczności skóry

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:**

bardzo często: bóle mięśni

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

często: męczliwość, złe samopoczucie

niezbyt często: zmęczenie

**Badania diagnostyczne:**

niezbyt często: wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy

**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**

Po przedawkowaniu produktu leczniczego Belnifrem obserwuje się objawy zatrucia nikotyną. Objawy przedawkowania obejmują: złe samopoczucie, nudności, wymioty, przyspieszenie akcji serca, wahania ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia oddychania, zaburzenia widzenia, drgawki kloniczne. We wszystkich przypadkach przedawkowania należy podjąć działania zgodne z ogólnymi zasadami postępowania w przypadku ostrych zatruc; należy wykonać płukanie żołądka i kontrolować diurezę przy użyciu płynów infuzyjnych i leków moczopędnych. W razie konieczności można zastosować leki przeciwpadaczkowe, działające na układ krążenia i pobudzające oddychanie. Należy monitorować oddech, ciśnienie tętnicze krwi i akcję serca.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w uzależnieniu od nikotyny, kod ATC: N07BA04

Stosowanie produktu leczniczego Belnifrem pozwala na stopniowe zmniejszenie zależności organizmu od nikotyny przez złagodzenie objawów odstawienia.

Substancją czynną produktu leczniczego Belnifrem jest alkaloid roślinny cytyzyniklina (występujący m.in. w nasionach złotokapu, łac. *Laburnum*), o budowie chemicznej podobnej do nikotyny. Wywiera działanie na acetylocholinergiczne receptory nikotynowe. Działanie cytyzynikliny jest podobne do nikotyny, lecz na ogół słabsze. Cytyzyniklina konkuruje z nikotyną o te same receptory, a ze względu na silniejsze wiązanie, stopniowo wypiera z nich nikotynę. Ma słabszą od nikotyny zdolność pobudzania receptorów nikotynowych, głównie podtypu  $\alpha 4\beta 2$  (jest ich częściowym agonistą) i w mniejszym stopniu niż nikotyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Uważa się, że w ośrodkowym układzie nerwowym cytyzyniklina działa na mechanizm powodujący uzależnienie od nikotyny i wpływa na uwalnianie neuroprzekaźników. Zapobiega zależnej od nikotyny pełnej aktywacji mezo limbicznego układu dopaminergicznego i umiarkowanie zwiększa stężenie dopaminy w mózgu, łagodząc tym samym ośrodkowe objawy odstawienia nikotyny. W obwodowym układzie nerwowym cytyzyniklina pobudza, a następnie poraża zwoje wegetatywne układu nerwowego, powoduje odruchową stymulację oddychania i wydzielanie amin katecholowych z części rdzeniowej nadnerczy, podnosi ciśnienie tętnicze krwi i zapobiega obwodowym objawom odstawienia nikotyny.

Substancja pomocnicza glicerol nawilża błonę śluzową jamy ustnej i zapobiega uczuciu suchości w ustach.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Farmakokinetyka u zwierząt:*

Po podaniu doustnym znakowanej cytyzynikliny myszom w dawce 2 mg/kg mc., wchłonięciu ulegało 42% podanej dawki. Maksymalne stężenie cytyzynikliny we krwi odnotowano po 120 minutach, a w ciągu 24 godzin 18% podanej dawki zostało wydalone z moczem. Okres półtrwania cytyzynikliny, określony po podaniu dożylnym, wynosił 200 minut. Prawie  $\frac{1}{3}$  dawki podanej dożylnie w ciągu 24 godzin została wydalone z moczem, a 3% dawki w ciągu 6 godzin z kałem. Najwyższe stężenia leku uzyskano w wątrobie, nadnerczach i nerkach. Po podaniu dożylnym stężenie cytyzynikliny w żółci było 200 razy wyższe niż we krwi.

Po przeskórnym podaniu cytyzynikliny królikom stały poziom jej stężenia we krwi osiągany był dwufazowo. Pierwsza faza trwała 24 godziny, druga faza przez kolejne 3 dni. W pierwszej fazie szybkość wchłaniania leku i jego stężenie we krwi były dwukrotnie większe niż w drugiej fazie. Objętość dystrybucji (Vd) u królików po podaniu doustnym i dożylnym wynosiła odpowiednio 6,21 l/kg mc. i 1,02 l/kg mc.

Po podaniu podskórnym cytyzynikliny samcom szczurów w dawce 1 mg/kg mc. jej stężenie we krwi wynosiło 516 ng/ml, a stężenie w mózgu 145 ng/ml. Stężenie w mózgu wynosiło mniej niż 30% stężenia we krwi. W podobnych doświadczeniach z podskórną podawaną nikotyną, stężenie nikotyny w mózgu stanowiło 65% stężenia we krwi.

*Farmakokinetyka u ludzi:*

#### Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne cytyzynikliny badano po podaniu pojedynczej dawki doustnej produktu zawierającego 1,5 mg cytyzynikliny u 36 zdrowych ochotników. Po podaniu doustnym cytyzyniklina szybko wchłaniała się z przewodu pokarmowego. Średnie maksymalne stężenie w osoczu 15,55 ng/ml osiągnięto po średnio 0,92 godziny.

### Metabolizm

Cytyzyniklina była w niewielkim stopniu metabolizowana.

### Eliminacja

64% podanej dawki uległo wydaleniu w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 24 godzin. Średni okres półtrwania w osoczu wynosił ok. 4 godziny. Średni czas przebywania leku w organizmie (ang. mean residence time, MRT) wynosił ok. 6 godzin.

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, a wpływ pokarmu na ekspozycję na cytyzyniklinę jest nieznany.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Indeks terapeutyczny oszacowany w badaniach doświadczalnych u myszy, szczurów i psów jest szeroki. Nie wykazano zaburzeń pracy serca u świnek morskich po jednokrotnym podaniu cytyzynikliny. Badania toksykologiczne po podaniu wielokrotnym u myszy, szczurów i psów nie wykazały istotnego działania toksycznego w stosunku do hemopoezy, błony śluzowej żołądka, nerek, wątroby i innych narządów wewnętrznych. Badania na izolowanych komórkach wątroby i nerek nie wykazały istotnego działania toksycznego cytyzynikliny w porównaniu z nikotyną, za wyjątkiem bardziej wyrażonego działania toksycznego w teście peroksydacji lipidów. Może to być związane z faktem, że cytyzyniklina nie podlega w znaczącym stopniu metabolizmowi w hepatocytach.

Nie wykazano działania genotoksycznego cytyzynikliny u myszy. Nie ma dowodów na działanie embriotoksyczne u szczurów. Badania z wykorzystaniem zarodków kurcząt nie wykazały działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne stwierdzono w przypadku ekspozycji zarodków kurcząt na cytyzyniklinę w dawkach maksymalnych i wyższych niż maksymalne stosowane u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Ksylitol (E 967)

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Glicerol

Glikol propylenowy

Sodu pirosiarczyn (E 223)

aromat miętowy płynny (zawierający: etanol, bezwodny, glikol propylenowy (E 1520), wodę oczyszczoną, substancje aromatyzujące, naturalne substancje aromatyzujące)

Woda oczyszczona.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Okrągły, biały, wielodawkowy pojemnik zatrzaskowy HDPE z pompką dozującą wykonaną z:

1. Spustu dozownika PP; tłoku PE; wkładki POM; nasadki PP/PE; trzonu HDPE; sprężyny i kulki ze stali nierdzewnej; obudowy pompki HDPE/PP; uszczelki LDPE/EVA; rurki LDPE/PP z nasadką PP.

lub

2. Spustu dozownika, wkładki, trzonu i obudowy pompki PP; tłoku LDPE; nasadki PE; sprężyny i kulki ze stali nierdzewnej; uszczelki silikonowej; rurki LDPE/PP z nasadką PP.

Zawartość roztworu w pojemniku wielodawkowym wynosi 22,0 ml, co odpowiada co najmniej 100 dawkom.

Pojemnik jest umieszczony w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

APC Pharmlog Sp. z o.o.  
Aleje Jerozolimskie 146C  
02-305 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**