

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sanergy Heavy, 5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 mL roztworu zawiera 5 mg bupiwakainy chlorowodoru (w postaci bezwodnej).

- 5,28 mg bupiwakainy chlorowodoru jednowodnego odpowiada 5 mg bupiwakainy chlorowodoru bezwodnego;
- glukozy bezwodnej, co odpowiada 80 mg glukozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek.

pH roztworu od 4,0 do 6,0.

Osmolalność: 460-486 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sanergy Heavy jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w każdym wieku.

Znieczulenie podpajęczynówkowe w zabiegach chirurgicznych i położniczych, np. zabieg urologiczny i zabieg w obrębie kończyn dolnych trwające 2-3 godziny oraz zabiegi w obrębie jamy brzusznej trwające 45-60 minut.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Sanergy Heavy powinien być stosowany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w wykonywaniu znieczulenia regionalnego lub pod jego nadzorem. Należy stosować najmniejszą dawkę wymaganą do odpowiedniego znieczulenia.

Dawki podane w poniższej tabeli 1 są zalecane do stosowania u osoby dorosłej o średniej budowie ciała. Występują indywidualne różnice w początku działania oraz czasie trwania działania. U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentek w zaawansowanej ciąży, dawki te należy zmniejszyć.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania

Wskazanie	Dawka mL	Dawka mg	Początek działania min (w przybliżeniu)	Czas trwania działania (w przybliżeniu)
zabieg urologiczny	1,5-3 mL	7,5-15 mg	5-8 min	2-3 godziny

Wskazanie	Dawka mL	Dawka mg	Początek działania min (w przybliżeniu)	Czas trwania działania (w przybliżeniu)
zabieg w obrębie kończyn dolnych, w tym operacja biodra	2-4 mL	10-20 mg	5-8 min	2-3 godziny
zabieg w obrębie jamy brzusznej, w tym cesarskie cięcie	2-4 mL	10-20 mg	5-8 min	45-60 min

Obecnie nie są dostępne wyniki badań klinicznych dotyczących dawek większych niż 20 mg.

Wstrzyknięcie podpajęczynówkowe należy wykonywać tylko po dokładnym zidentyfikowaniu przestrzeni podpajęczynówkowej poprzez nakłucie lędźwiowe (klarowny płyn mózgowo-rdzeniowy wypływa przez igłę rdzeniową lub jest widoczny podczas aspirowania). W przypadku, gdy znieczulenie nie powiedzie się, należy podjąć tylko jedną nową próbę ponownego podania produktu leczniczego na innym poziomie rdzenia kręgowego, stosując mniejszą objętość produktu leczniczego. Przyczyną niewystarczającego efektu może być słaba dystrybucja produktu leczniczego w przestrzeni podpajęczynówkowej. Jeśli znieczulenie wydaje się niewystarczające, zmiana pozycji pacjenta może poprawić dystrybucję produktu leczniczego.

Noworodki, niemowlęta i dzieci o masie ciała do 40 kg
 Produkt leczniczy Sanergy Heavy można stosować u dzieci.

Jedną z różnic pomiędzy małymi dziećmi i dorosłymi jest relatywnie duża objętość płynu mózgowo-rdzeniowego u noworodków i niemowląt, wymagająca w porównaniu do dorosłych odpowiednio większych dawek/kg mc., aby osiągnąć ten sam poziom znieczulenia.

Znieczulenie regionalne u dzieci i młodzieży powinno być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w tej grupie wiekowej pacjentów i w tych technikach.

Dawki podane w tabeli powinny być traktowane, jako wytyczne do stosowania u dzieci i młodzieży. Mogą występować indywidualne różnice. Konieczne jest zapoznanie się ze standardowymi podręcznikami w celu określenia czynników wpływających na konkretną technikę znieczulenia oraz indywidualnych wymagań pacjenta. Należy stosować najmniejsze dawki zalecane do osiągnięcia odpowiedniego poziomu znieczulenia.

Zalecenia dawkowania u noworodków, niemowląt i dzieci

Masa ciała (kg)	Dawka (mg/kg mc.)
< 5	0,40-0,50 mg/kg mc.
5-15	0,30-0,40 mg/kg mc.
15-40	0,25-0,30 mg/kg mc.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania dooponowego. Zalecane miejsce wstrzyknięcia znajduje się poniżej L3.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, środki miejscowo znieczulające z grupy amidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy wziąć pod uwagę następujące ogólne przeciwwskazania w przypadku znieczulenia

dooponowego:

- Ostra czynna choroba ośrodkowego układu nerwowego, taka jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guzy, zapalenia istoty szarej rdzenia, krwawienie wewnątrzczaszkowe.
- Zakażenie ropne skóry w miejscu nakłucia lędźwiowego lub w jego sąsiedztwie.
- Stenoza kanału kręgowego i czynna choroba (np. zapalenie stawów kręgosłupa, guz, gruźlica) lub niedawny uraz (np. złamanie kręgosłupa).
- Posocznica.
- Niedokrwistość złośliwa związana z podostrym zwyrodnieniem szpiku kostnego.
- Wstrząs kardiogeny lub hipowolemiczny oraz niewydolność krążenia.
- Zaburzenia krzepnięcia lub aktualne leczenie przeciwzakrzepowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Znieczulenie dooponowe powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarzy klinicystów posiadających niezbędną wiedzę i doświadczenie. Procedury znieczulenia regionalnego lub miejscowego powinny być zawsze wykonywane w odpowiednio wyposażonym i obsługiwany przez odpowiednio przeszkolony personel ośrodka. Sprzęt reanimacyjny i produkty lecznicze powinny być natychmiast dostępne, a anesteziolog powinien pozostawać w stałej gotowości.

Należy zwrócić uwagę, że znieczulenie podpajęczynówkowe może czasami powodować porażenie mięśni międzyżebrowych i przepony, zwłaszcza u kobiet w ciąży.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, ponieważ środki miejscowo znieczulające mogą zmniejszać przewodzenie mięśnia sercowego. Należy zachować szczególne środki ostrożności, u pacjentów w ogólnym złym stanie zdrowia związanym z wiekiem bądź z innymi czynnikami zagrażającymi, takimi jak zaawansowane zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Pacjenci stosujący produkty lecznicze przeciwaritmiczne III grupy (np. amiodaron) powinni być pod ścisłą obserwacją oraz monitorowani poprzez EKG, ponieważ wpływ na czynność serca może się sumować.

Znieczulenie dooponowe może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bradykardię. Ryzyko wystąpienia takich skutków można zmniejszyć, na przykład poprzez podanie leku o działaniu wazopresyjnym. Hipotensję należy natychmiast leczyć poprzez podanie dożylnie leku sympatykomimetycznego, w razie potrzeby powtórzyć podanie.

Bupiwakaina może, jak wszystkie produkty lecznicze miejscowo znieczulające, powodować ostre działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy i układ krążenia, gdy jej zastosowanie skutkuje dużym stężeniem produktu leczniczego we krwi. Ma to miejsce zwłaszcza po niezamierzonym podaniu donaczyniowym lub wstrzyknięciu w miejsca silnie unaczynione.

W związku z dużymi ogólnoustrojowymi stężeniami bupiwakainy zgłaszano komorowe zaburzenia rytmu, migotanie komór, nagłą zapaść sercowo-naczyniową i śmierć. Duże stężenia ogólnoustrojowe nie są spodziewane w przypadku normalnych dawek stosowanych w znieczuleniu dooponowym.

Rzadkim, ale ciężkim działaniem niepożądanym znieczulenia podpajęczynówkowego jest przedłużona lub całkowita blokada rdzenia kręgowego, która powoduje depresję krążeniową i depresję oddechową. Depresja krążeniowa jest spowodowana rozległym zablokowaniem współczulnego układu nerwowego, co może skutkować niedociśnieniem i bradykardią lub jawną niewydolnością serca. Depresja oddechowa może być spowodowana blokadą unerwienia mięśni oddechowych, w tym przepony.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dużej lub całkowitej blokady rdzeniowej, skutkującej depresją krążeniową i oddechową, u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentek w zaawansowanej ciąży. Dlatego u tych pacjentów należy zmniejszyć dawkę.

W rzadkich przypadkach znieczulenie podpajęczynówkowe spowodować uszkodzenie neurologiczne z parestezjami, znieczuleniem, osłabieniem ruchowym i porażeniem jako konsekwencją. Niekiedy uszkodzenia te są trwałe. Zakłada się, że znieczulenie dooponowe nie ma negatywnego wpływu na zaburzenia neurologiczne, takie jak stwardnienie rozsiane, porażenie połowicze, porażenie poprzeczne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe, ale wymaga zachowania ostrożności. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bupiwakainę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne środki miejscowo znieczulające lub produkty lecznicze o budowie pokrewnej ze środkami miejscowo znieczulającymi z grupy amidów, np. niektóre produkty lecznicze przeciwartmyczne jak np. lidokaina i meksyletyna, ponieważ układowe działanie toksyczne kumuluje się (efekt addytywny). Nie przeprowadzono badań specyficznych oddziaływań bupiwakainy z produktami leczniczymi przeciwartmicznymi klasy III (takimi, jak np. amiodaron), ale zaleca się ostrożność w takich przypadkach (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Należy założyć, że duża liczba kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym otrzymywała bupiwakainę.

Dotychczas nie odnotowano szczególnych zaburzeń procesu rozrodczego, np. brak zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych (Patrz również punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Należy jednak pamiętać, że dawkę należy zmniejszyć o 20-30% u pacjentek zaawansowanej ciąży ze względu na ryzyko wystąpienia u noworodka depresji oddechowej, niedociśnienia i bradykardii. (Patrz również punkt 4.4).

Bupiwakaina przechodzi przez łożysko. Chociaż stężenia bupiwakainy we krwi pępowinowej są mniejsze niż w surowicy matki, stężenia wolnej bupiwakainy pozostaną takie same.

Karmienie piersią

Bupiwakaina przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach i jest słabo wchłaniana doustnie, dlatego też wydaje się, że nie stwarza to ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Z tego powodu, możliwe jest karmienie piersią po znieczuleniu bupiwakainą. Zgodnie z najnowszymi danymi z piśmiennictwa matki niemowląt donoszonych lub starszych na ogół mogą karmić piersią, gdy tylko się obudzą, przyjmą stabilną pozycję i czuwają. Należy jednak zachować ostrożność w przypadku wcześniaków i niemowląt, u których istnieje ryzyko wystąpienia bezdechu, hipotonii lub niedociśnienia, które mogą być bardziej wrażliwe na niewielkie ilości bupiwakainy, i dlatego należy je wnikliwie obserwować, zwłaszcza w ciągu pierwszych 24 godzin po zastosowaniu bupiwakainy u matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu bupiwakainy na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oprócz bezpośredniego działania znieczulającego, produkty lecznicze miejscowo znieczulające mogą bardzo łatwo wywierać wpływ na funkcje psychiczne i koordynację ruchową, również w przypadku braku wyraźnego toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy, oraz przejściowo osłabiać funkcje motoryczne i koordynację ruchową.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane będące skutkiem działania produktu leczniczego *per se* trudno jest odróżnić od fizjologicznych następstw blokady nerwu (np. spadek ciśnienia tętniczego krwi, bradykardia, przemijające zatrzymanie moczu), zdarzeń spowodowanych bezpośrednio (np. krwiak rdzenia) lub pośrednio (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień zewnątrzoponowy) przez nakłucie igły lub zdarzeń związanych z wyciekami mózgowo-rdzeniowym (np. ból głowy po nakłuciu).

Informacje dotyczące objawów i leczenia ostrej toksyczności ogólnoustrojowej, patrz punkt 4.9 Przedawkowanie.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane mogą wystąpić z następującą częstością: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Popunkcyjne bóle głowy
	Niezbyt często	Parestezje, niedowład, dyzestezja
	Rzadko	Całkowite znieczulenie rdzeniowe (niezamierzone), porażenie poprzeczne, porażenia, neuropatia, zapalenie pajęczynówki
Zaburzenia serca	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze, bradykardia
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia nerwowego	Rzadko	Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Oslabienie mięśni, ból pleców

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane produktu leczniczego u dzieci są podobne jak u dorosłych, jednak u dzieci wczesne objawy toksyczności znieczulenia miejscowego mogą być trudne do wykrycia w przypadkach, w których znieczulenie podawane jest podczas sedacji lub znieczulenia ogólnego.

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

Ostra toksyczność ogólnoustrojowa

Bupiwakaina zastosowana w dużych dawkach może wywoływać ostre objawy toksyczne w ośrodkowym układzie nerwowym i układzie krążenia, zwłaszcza jeżeli zostanie podana donaczyniowo. Jeśli produkt leczniczy jest stosowany zgodnie z zaleceniami, nie jest prawdopodobne, aby jego stężenie we krwi było wystarczająco duże, aby spowodować toksyczność ogólnoustrojową. Jednakże, jeżeli jednocześnie podaje się inne środki miejscowo znieczulające, ich działania toksyczne mogą się sumować i spowodować wystąpienie objawów toksyczności ogólnoustrojowej. Ogólnoustrojowe reakcje niepożądane charakteryzują się drętwieniem języka, światłowstrętem, zawrotami głowy i drżeniem, w dalszej kolejności mogą wystąpić drgawki i zaburzenia układu krążenia.

Leczenie ostrej toksyczności ogólnoustrojowej

Jeśli pojawią się objawy ostrej toksyczności ogólnoustrojowej lub całkowitej blokady rdzenia kręgowego, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie środka miejscowo znieczulającego. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (drgawki, depresja ośrodkowego układu nerwowego) należy niezwłocznie leczyć poprzez zapewnienie odpowiedniego udrożnienia dróg oddechowych oraz podanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych (barbiturany lub benzodiazepiny).

Jeśli wystąpi zatrzymanie krążenia, należy natychmiast rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. Istotne znaczenie ma optymalne utlenowanie, wentylacja i wspomaganie krążenia oraz leczenie kwasicy metabolicznej. W przypadku zatrzymania krążenia pomyślny wynik może wymagać przedłużonych wysiłków resuscytacyjnych, a odpowiednie leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi/protokołami zaawansowanej terapii. Podanie dożylnie 20% emulsji lipidowej należy rozważyć wkrótce po udrożnieniu dróg oddechowych.

Jeśli wystąpi depresja układu krążenia (niedociśnienie, bradykardia), należy rozważyć odpowiednie leczenie płynami podawanymi dożylnie, lekiem o działaniu wazopresyjnym i (lub) środkami inotropowymi. Dzieciom należy podawać dawki proporcjonalne do wieku i masy ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki do znieczulenia miejscowego, kod ATC: N01B B01

Produkt leczniczy Sanergy Heavy zawiera bupiwakainę, która jest długo działającym środkiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Bupiwakaina powoduje odwracalną blokadę przewodzenia impulsów nerwowych hamując kanały sodowe błony komórkowej. Podobne działanie można zaobserwować również w synapsach pobudzających w mózgu i mięśniu sercowym.

Produkt leczniczy Sanergy Heavy jest przeznaczony do hiperbarycznego znieczulenia podpajęczynówkowego. Gęstość względna roztworu do wstrzykiwań wynosi 1,026 w 20 °C (co jest równe 1,021 w 37 °C), a na początkowe rozprzestrzenianie się w przestrzeni podpajęczynówkowej wyraźny wpływ ma grawitacja.

W podaniu podpajęczynówkowym stosuje się małą dawkę, co prowadzi do stosunkowo małego stężenia i krótkiego czasu trwania. Bupivacaine Spinal (bez glukozy) powoduje mniej przewidywalną

blokadę, ale o dłuższym czasie trwania w porównaniu z produktem leczniczym Sanergy Heavy (z glukozą).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bupiwakaina ma wysoką rozpuszczalność w lipidach. Współczynnik podziału olej/woda wynosi 27,5.

Bupiwakaina wykazuje całkowite i dwufazowe wchłanianie z przestrzeni podpajęczynówkowej z okresami półtrwania dla obu faz wynoszącymi około 50 i około 400 minut, z dużymi wahaniami. Powolne wchłanianie jest czynnikiem determinującym szybkość eliminacji bupiwakainy, co wyjaśnia, dlaczego pozorny okres półtrwania jest dłuższy niż po podaniu dożylnym.

Wchłanianie z przestrzeni podpajęczynówkowej jest stosunkowo wolne, co w połączeniu z małą dawką wymaganą do znieczulenia podpajęczynówkowego skutkuje stosunkowo małym maksymalnym stężeniem w osoczu (około 0,4 mg/mL na 100 mg podanych we wstrzyknięciu).

Po podaniu dożylnym całkowity klirens osocza wynosi około 0,58 L/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym około 73 L, okres półtrwania eliminacji 2,7 godziny, a współczynnik ekstrakcji wątrobowej około 0,40. Bupiwakaina jest prawie całkowicie metabolizowana w wątrobie, głównie poprzez aromatyczną hydroksylację do 4-hydroksy-bupiwakainy i N-dealkilację do enzymu egzopolifosfatazy (PPX), w których pośredniczy cytochrom P450 3A4. Tym samym klirens zależy od wątrobowego przepływu krwi i aktywności enzymu metabolizującego.

Bupiwakaina przenika przez łożysko, a stężenie niezwiązanej mepiwakainy pozostaje takie samo u matki i płodu. Niemniej jednak, całkowite stężenie w osoczu jest mniejsze u płodu ze względu na mniejszy stopień wiązania z białkami.

Farmakokinetyka u dzieci jest podobna do tej u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności ostrej i podprzewlekłej, nie ujawniają występowania innego szczególnego zagrożenia dla człowieka poza tymi, które zostały opisane w innych miejscach tego dokumentu.

Potencjał mutageny i rakotwórczy bupiwakainy nie został zbadany. Bupiwakaina przechodzi przez łożysko. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój płodu stwierdzono zmniejszenie przeżywalności potomstwa szczurów i umieralność zarodków u królików przy dawkach bupiwakainy pięcio- lub dziesięciokrotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u ludzi. Badania małych rebusów wskazują na odmienne zachowanie u nowonarodzonego potomstwa po podaniu bupiwakainy (wlew zewnątrzoponowy) w chwili narodzin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza jednowodna
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie zaleca się dodawania innych substancji do roztworów podawanych do przestrzeni podpajęczynówkowej.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła borokrzemianowego klasy hydrolitycznej z jednym punktem przełamania. Ampułki pakowane są w wytłoczkę i umieszczone w tekturowym pudełku. Wielkość opakowania: 5 ampulek.

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

Roztwór należy zużyć natychmiast po otwarciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa

tel.: + 371 67083205

faks: + 371 67083505

e-mail: grindeks@grindeks.lv

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