



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

MYCOSYST, kapsułki, 200 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 200 mg *Fluconazolum* (flukonazolu).

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Zakażenia układowe wywołane przez *Candida spp.*:
zakażenia drożdżakowe krwi, rozsiana kandydoza (zakażenie wsierdza, otrzewnej, płuc i układu moczowo-płciowego).
- Zakażenia układowe wywołane przez *Cryptococcus spp.*:
kryptokokowe zakażenia dróg oddechowych, skóry i błon śluzowych
oraz kryptokokowe zapalenie opon mózgowych.
- Zapobieganie:
 - nawrotom zakażeń wywołanych przez *Cryptococcus spp.* u pacjentów z AIDS;
 - zakażeniom u pacjentów ze zmniejszoną odpornością, narażonych na zakażenie *Candida* po zabiegach przeszczepienia narządów, podczas leczenia antybiotykami, lekami cytostatycznymi lub immunosupresyjnymi oraz leczonych napromienieniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dobowa dawka flukonazolu zależy od rodzaju i nasilenia zakażenia. Lek należy podawać do ustąpienia objawów klinicznych i dopóki wyniki badań laboratoryjnych nie będą wskazywać na całkowitą eliminację patogenu.

Przedwczesne zakończenie leczenia może prowadzić do nawrotów zakażenia.

U pacjentów z AIDS i kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych zwykle konieczne jest długotrwałe leczenie.

W zależności od stanu pacjenta flukonazol może być podawany we wlewie dożylnym. W razie zmiany sposobu podawania z dożylnego na doustny nie ma konieczności zmiany dawki dobowej.

Dorośli:

- Zakażenia układowe wywołane przez *Candida spp.*

Zakażenie drożdżakowe krwi, rozsiana kandydoza i inne inwazyjne zakażenia *Candida* zwykle leczy się dawką 400 mg w pierwszym dniu i 200 mg w dniach następnym. W zależności od stanu klinicznego można także zastosować dawki dobowe 400 mg. Czas trwania leczenia zależy od poprawy stanu pacjenta.

- Zakażenia układowe wywołane przez *Cryptococcus spp.*

W kryptokokowym zapaleniu opon mózgowych i innych zakażeniach wywołanych przez *Cryptococcus spp.* podaje się w pierwszym dniu dawkę 400 mg, a w dniach następnym od 200 do 400 mg na dobę. Czas trwania leczenia zależy od reakcji klinicznej oraz wyników badań mikologicznych.

W leczeniu kryptokokowego zapalenia opon mózgowych czas ten wynosi co najmniej 6 do 8 tygodni.

- Zapobieganie nawrotom zakażeń wywołanych przez *Cryptococcus spp.*
u pacjentów z AIDS

W celu zapobiegania nawracającemu kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych u pacjentów z AIDS stosuje się dawkę 200 mg na dobę.

W zapobieganiu kandydozie u pacjentów z upośledzoną odpornością stosuje się dawkę dobową od 50 do 400 mg.

Dzieci:

Mycosyst w postaci kapsułek nie jest przeznaczony dla dzieci. Dzieciom można podawać flukonazol w postaciach doustnych o mniejszej zawartości substancji czynnej lub w postaci roztworu do wlewów dożylnych. Tak jak w przypadku podobnych zakażeń u dorosłych, dawkowanie i czas trwania leczenia powinny być określone indywidualnie, w zależności od masy ciała, na podstawie reakcji klinicznej i stwierdzonej w badaniach mikologicznych. Na ogół flukonazol jest podawany w pojedynczej dawce dobowej.

Pacjenci w wieku podeszłym:

W przypadku prawidłowej czynności nerek można stosować zwykłe dawki. U osób z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min) konieczne jest odpowiednie zmniejszenie dawki.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Dawkę należy zmniejszyć w zależności od stopnia niewydolności nerek (patrz poniżej).

W leczeniu długotrwałym, pacjentom z niewydolnością nerek podaje się początkowo dawkę nasycającą od 50 do 400 mg.

Przerwy między następnymi dawkami należy skorygować w zależności od klirensu kreatyniny, zgodnie z poniższym zestawieniem:

Klirens kreatyniny (ml/min)

>50

11-50

Pacjenci dializowani

Dawkowanie

zwykła dawka dobowa

pół zwykłej dawki dobowej

jedna dawka po każdej dializie

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na flukonazol lub inne pochodne azolowe, lub którąkolwiek z substancji pomocniczych zawartych w preparacie.

Nie należy stosować jednocześnie z cyzaprydem lub terfenadyną.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U niektórych pacjentów, zwłaszcza u tych, u których w wywiadzie stwierdzono AIDS lub choroby nowotworowe, podczas leczenia flukonazolem obserwowano zaburzenia hematologiczne, zaburzenia czynności wątroby, nerek lub nieprawidłowe wyniki innych testów biochemicznych. Jednak ich znaczenie kliniczne oraz związek przyczynowo-skutkowy jest niejasny.

Bardzo rzadko u pacjentów, którzy zmarli z powodu ciężkiej choroby i którzy byli leczeni wielokrotnymi dawkami flukonazolu, stwierdzono pośmiertnie martwicę wątroby.

Pacjenci ci byli leczeni jednocześnie wieloma innymi lekami, o których wiadomo, że działają hepatotoksycznie i (lub) przebyli choroby, które mogły spowodować martwicę wątroby.

W przypadkach toksycznego działania na wątrobę nie obserwowano oczywistego związku z całkowitą dawką dobową flukonazolu, czasem trwania kuracji, płcią i wiekiem pacjenta; nieprawidłowości były zwykle przemijające i nie powodowały konieczności odstawienia leku.

Pacjenci, u których stwierdza się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powinni być starannie obserwowani, aby nie doszło do ciężkich uszkodzeń wątroby. Flukonazol należy odstawić, jeżeli w czasie leczenia nasila się objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby.

Rzadko podczas stosowania flukonazolu występowały złuszczone reakcje skórne, jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Pacjenci z AIDS są szczególnie podatni na występowanie różnych reakcji skórnych podczas stosowania wielu leków.

Jeśli wystąpi wysypka u pacjentów leczonych flukonazolem z powodu zakażeń grzybiczych, lek należy odstawić. W przypadku wystąpienia zmian takich, jak zmiany pęcherzowe lub wysiękowy rumień wielopostaciowy, flukonazol należy odstawić.

Jeśli wysypka wystąpi u pacjentów z grzybicą inwazyjną (układową), należy ich starannie obserwować.

W rzadkich przypadkach, podobnie jak podczas stosowania innych pochodnych azolowych, flukonazol może powodować reakcje anafilaktyczne.

Uważa się, że niektóre pochodne azolowe, w tym flukonazol, mogą powodować wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie.

Podczas badań po wprowadzeniu leku na rynek u pacjentów przyjmujących flukonazol obserwowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes*. Chociaż związek pomiędzy przyjmowaniem flukonazolu a wydłużeniem odstępu QT nie został w pełni ustalony, flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z predyspozycjami do arytmii takimi, jak:

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT,
- kardiomiopatia, szczególnie w niewydolności serca,
- bradykardia zatokowa,
- istniejące arytmie objawowe,
- jednoczesne podawanie leków nie metabolizowanych przez CYP3A4, o których wiadomo, że powodują wydłużanie odstępu QT,
- zaburzenia gospodarki elektrolitowej, jak hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia.

Zobacz też punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

Ze względu na zawartość laktozy lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, nietolerancją laktozy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- *Doustne leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny*

Może wystąpić wydłużenie czasu protrombinowego (o 12%). Z tego powodu zaleca się monitorowanie czasu protrombinowego u pacjentów leczonych flukonazolem i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

- *Doustne leki przeciw cukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika*

U zdrowych ochotników flukonazol powodował zwiększenie okresu półtrwania tych leków. Z tego względu należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia hipoglikemii.

- *Hydrochlorotiazyd*

U zdrowych ochotników hydrochlorotiazyd powodował zwiększenie stężenia flukonazolu w osoczu o 40%. Należy brać pod uwagę tę interakcję podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i leków moczopędnych z grupy tiazydów. Zwykle nie ma jednak konieczności zmiany dawki.
- *Fenytoina*

Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem stwierdzono znaczne zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków należy monitorować stężenie fenytoiny.
- *Ryfampicyna*

W przypadku podawania flukonazolu pacjentom przyjmującym długotrwale ryfampicynę, następuje zmniejszenie o 25% pola pod krzywą farmakokinetyczną w fazie wchłaniania flukonazolu oraz skrócenie o 20% okresu półtrwania w fazie wydalania. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i ryfampicyny należy rozważyć zwiększenie dawki flukonazolu.
- *Cyklosporyna*

U pacjentów po zabiegu przeszczepienia szpiku kostnego flukonazol podawany w dawce 100 mg na dobę nie wpływa istotnie na stężenie cyklosporyny. Na podstawie licznych publikacji wiadomo jednak, że u pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki flukonazol w dawce dobowej 200 mg zwiększa stężenie cyklosporyny. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i cyklosporyny zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny w osoczu krwi.
- *Teofilina*

W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, podawano flukonazol w dawce 200 mg na dobę przez 14 dni, klirens osoczowy teofiliny był mniejszy średnio o 18%. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i teofiliny w dużych stężeniach zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, ponieważ w razie wystąpienia objawów zatrucia należy zmniejszyć dawkę teofiliny.
- *Doustne środki antykoncepcyjne*

Flukonazol stosowany w dawce dobowej 50 mg nie ma wpływu na stężenie substancji czynnych doustnych środków antykoncepcyjnych w osoczu krwi u zdrowych kobiet.

Po podaniu 200 mg flukonazolu następowalo zwiększenie pola pod krzywą farmakokinetyczną (zależności stężenia leku od czasu) etynyloestradiolu i lewonorgestrelu o odpowiednio 40% i 24%. Na podstawie tych badań uważa się, że powtarzane dawki flukonazolu prawdopodobnie nie mają wpływu na działanie antykoncepcyjne złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

- *Terfenadyna*

Podczas jednoczesnego podawania terfenadyny i flukonazolu lub innych pochodnych azolowych występowały ciężkie zaburzenia rytmu serca. Z tego powodu nie należy stosować jednocześnie flukonazolu i terfenadyny.

- *Zydowudyna*

Obserwowano znaczne zwiększenie pola pod krzywą farmakokinetyczną (AUC) o 20%-74%. Dlatego należy oznaczać stężenia zydowudyny i w razie konieczności skorygować jej dawkę.

- *Cyzapryd*

U pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem i cyzaprydem obserwowano niekiedy zaburzenia czynności serca. Z tego powodu nie należy stosować jednocześnie flukonazolu i cyzaprydu.

- *Takrolimus*

U pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem i takrolimusem obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy. Istnieją doniesienia o toksycznym oddziaływaniu na nerki w przypadku jednoczesnego stosowania flukonazolu i takrolimusu. Pacjentów przyjmujących oba te leki jednocześnie należy dokładnie obserwować.

- *Ryfabutyna*

U pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i ryfabutyne obserwowano interakcje polegające na zwiększeniu stężenia ryfabutyny w surowicy. Istnieją doniesienia o występowaniu zapalenia błony naczyniowej oka w przypadku jednoczesnego stosowania flukonazolu i ryfabutyny. Pacjentów przyjmujących oba te leki jednocześnie należy dokładnie obserwować.

- *Krótko działające benzodiazepiny (np. midazolam)*

Flukonazol zastosowany po doustnym podaniu midazolamu powodował istotne zwiększenie stężenia midazolamu i nasilał jego wpływ na czynności psychomotoryczne. Takie działanie midazolamu było wyraźniejsze po

podaniu doustnym niż po podaniu dożylnym flukonazolu. Jeżeli konieczna jest terapia benzodiazepinami u pacjentów leczonych flukonazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawek benzodiazepin, a pacjentów należy odpowiednio kontrolować.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów, cymetydyny, leków zobojętniających lub stosowanie napromieniowania całego ciała promieniami rentgenowskimi u pacjentów po zabiegu przeszczepienia szpiku kostnego nie ma wpływu na wchłanianie flukonazolu.

Nie są znane interakcje flukonazolu z innymi lekami, niemniej jednak stosując flukonazol z innymi preparatami należy brać pod uwagę możliwość interakcji lekowych.

Przy równoczesnym stosowaniu flukonazolu i astemizolu lub innych leków metabolizowanych przy udziale cytochromu P-450 może dochodzić do podwyższenia stężenia tych leków w surowicy. W przypadku braku dokładnych informacji, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków, a pacjentów starannie obserwować.

4.6. Ciąża lub laktacja

Nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych z właściwą grupą kontrolną na temat zastosowania flukonazolu u kobiet w ciąży. Opisano liczne wady wrodzone u niemowląt, których matki były leczone z powodu kokcydiomikozy dużymi dawkami flukonazolu (400 do 800 mg na dobę) przez 3 miesiące lub dłużej. Związek pomiędzy zastosowaniem flukonazolu a wystąpieniem tych nieprawidłowości nie jest jasny. Dlatego flukonazolu nie należy stosować u kobiet w ciąży, a pacjentkom, które mogą zajść w ciążę, należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w okresie leczenia flukonazolem.

Flukonazol przenika do mleka matki w stężeniach takich, jakie występują w osoczu krwi. W związku z tym nie zaleca się flukonazolu do stosowania w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Z doświadczenia ze stosowaniem flukonazolu wynika, że jest mało prawdopodobne, aby wywierał on wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Flukonazol jest na ogół dobrze tolerowany.

Najczęściej występujące działania niepożądane obserwowane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem flukonazolu:

Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: bóle brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności.

U niektórych pacjentów, przede wszystkim u tych z ciężką chorobą, taką jak AIDS czy choroby nowotworowe, obserwowano zmiany w wynikach badań czynności nerek i układu krwiotwórczego oraz zaburzenia czynności wątroby, jednak znaczenie kliniczne i związek z zastosowaniem flukonazolu nie został jednoznacznie ustalony (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: objawy toksycznego działania na wątrobę, czasem prowadzące do zgonu, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, aminotransferaz AspAT i AlAT, zwiększone stężenie bilirubiny.

Działania niepożądane, które wystąpiły po wprowadzeniu preparatu na rynek:

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, drgawki, zaburzenia smaku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: niestrawność, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, w tym neutropenia i agranulocytoza, trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne: reakcje anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, świąd), pokrzywka.

Zaburzenie wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, martwica komórek wątroby, żółtaczką.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia, hipokaliemia.

Zaburzenia serca: wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania).

4.9. Przedawkowanie

Zaleca się leczenie objawowe i płukanie żołądka.

Wymuszona diureza zwiększa usuwanie flukonazolu przez nerki. Po trzech godzinach hemodializy następuje zmniejszenie stężenia flukonazolu w osoczu o 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu; kod ATC: J02 AC 01

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Flukonazol - pochodna bis triazolowa, jest lekiem przeciwgrzybiczym do stosowania w zakażeniach układowych. Działanie przeciwgrzybicze jest związane ze swoistym hamowaniem syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów.

Flukonazol jest wysoce wybiórczym inhibitorem procesu C-14-alfa-demetylacji steroli z udziałem cytochromu P-450 u grzybów. Flukonazol znacznie słabiej wpływa na podobne procesy zachodzące w komórkach ssaków.

Preparat działa skutecznie w zakażeniach układowych wywołanych przez *Candida spp.* i *Cryptococcus neoformans*. Flukonazol przenika przez barierę krew-mózg, dlatego może być skutecznie stosowany w leczeniu zakażeń wewnątrzczaszkowych. Flukonazol działa *in vitro* również na *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Microsporium* i *Trichophyton*.

5. 2. Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka flukonazolu jest podobna po podaniu leku doustnym, jak i dożylnym. Substancja jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, a jej dostępność biologiczna w badaniach z udziałem zdrowych ochotników przekraczała 90%.

Maksymalne stężenie leku w osoczu krwi występuje w ciągu 1-2 godzin po podaniu doustnym. Okres półtrwania wynosi około 30 godzin. Jednoczesne przyjmowanie pokarmów nie ma wpływu na wchłanianie flukonazolu.

Po zastosowaniu w pojedynczej dawce na dobę stężenia w stanie równowagi w osoczu (90%) występują w ciągu 4 do 5 dni. Flukonazol wiąże się z białkami osocza w 11-12%. Przenikał dobrze do wszystkich badanych płynów ustrojowych.

W grzybiczym zapaleniu opon mózgowych stężenie flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym może wynosić do 80% stężenia w osoczu krwi.

Flukonazol jest wydalany głównie przez nerki. Około 80% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci nie zmienionej, a dalsze 11% w postaci metabolitów.

5.3. Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Flukonazol nie wykazywał żadnego działania karcinogennego w badaniach na myszach i szczurach, którym podawano ten lek doustnie przez 24 miesiące w dawkach 2,5, 5 lub 10 mg na kg mc. na dobę (dawki około 2-7 razy większe niż stosowane u ludzi). U szczurów płci męskiej, którym podawano lek w dawce 5 i 10 mg na kg mc. na dobę, stwierdzono większą częstość występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Testy na mutageniczność w 4 szczepach *S. typhimurium* oraz z układem chłoniaka L5178Y u myszy wykonane z flukonazolem, z jego aktywacją metaboliczną lub bez, były ujemne. Badania cytogenetyczne *in vivo* oraz *in vitro* nie wykazały cech mutacji chromosomowych.

Flukonazol nie miał wpływu u szczurów na płodność samców ani samic, którym podawano lek doustnie w dawkach dobowych 5, 10 lub 20 mg/kg mc. lub pozajelitowo w dawkach 5, 25 lub 75 mg/kg mc., chociaż rozpoczęcie porodu było nieznacznie opóźnione po zastosowaniu dawki doustnej 20 mg/ kg mc.

W badaniu, w którym podawano lek dożylnie w okresie okołoporodowym szczurom w dawce 5, 20 i 40 mg/ kg mc. zaobserwowano dystocję szyjki macicy i przedłużenie porodu u niektórych samic po dawce 20 mg/ kg mc. (około 5 - 15 razy większej dawki niż zalecana do stosowania u ludzi) oraz 40 mg/kg mc. Zaburzenia takie nie występowały podczas podawania leku w dawce 5 mg/ kg mc. Zaburzenia porodu były związane z niewielkim zwiększeniem liczby nieżywych noworodków i zmniejszeniem przeżywalności noworodków po zastosowaniu tych dawek. Wpływ leku na poród u szczurów jest zgodny ze swoistym dla tego gatunku działaniem flukonazolu w dużych dawkach, polegającym na zmniejszaniu stężenia estrogenów. U kobiet przyjmujących flukonazol nie stwierdzono takich zmian hormonalnych.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny, magnezu stearynian, talk, powidon (PVP K30), skrobia kukurydziana, laktoza bezwodna.

osłonka kapsułki- wieczko: indygokarmin (E 132) tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna.

osłonka kapsułki -korpus: tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna.

6.2. Niezgodności

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

Pięć lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium zawierające 7 kapsułek. W tekturowym pudełku znajduje się 1 blister.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103, Budapeszt,
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 11189

9. DATA PIERWSZEGO WPISU DO REJESTRU I PRZEDŁUŻENIA OKRESU WPISU DO REJESTRU

30.04.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

..... 14.04. 2008