

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TARSIME, 750 mg, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań lub roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 750 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*) w postaci soli sodowej cefuroksymu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań lub roztworu do wstrzykiwań.
Proszek barwy białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tarsime jest wskazany w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cefuroksym.

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych.
- Zakażenia dróg moczowych.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich.
- Zakażenia kości i stawów.
- Rzeżączka – zwłaszcza w przypadkach, gdy penicylina nie może być stosowana.
- W zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym w chirurgii, kardiochirurgii i ginekologii.

Uwaga. Przed rozpoczęciem leczenia cefuroksymem należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

W ciężkich zakażeniach cefuroksym można podawać razem z antybiotykami aminoglikozydowymi lub metronidazolem, zwłaszcza, jeśli zachodzi podejrzenie zakażenia z udziałem bakterii beztlenowych.

Produkt Tarsime jest dostępny również w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji o mocy 1500 mg.

Dorośli

Zakażenia lekkie i umiarkowane - 750 mg 3 razy na dobę (co 8 godzin) domięśniowo lub dożylnie.

Zakażenia ciężkie - 1500 mg 3 razy na dobę (co 8 godzin) dożylnie.
W razie konieczności częstotliwość podań (domięśniowych lub dożylnych) można zwiększyć do 4 razy na dobę (co 6 godzin), maksymalnie do 6 g na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy

Od 30 do 100 mg/kg mc. na dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych (co 8 lub 6 godzin). W większości zakażeń zaleca się dawkę 60 mg/kg mc. na dobę.

Noworodki

Od 30 do 100 mg/kg mc. na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych (co 12 lub 8 godzin).
W pierwszych tygodniach życia okres półtrwania cefuroksymu w surowicy może być 3- do 5-krotnie dłuższy niż u dorosłych.

Zalecane dawkowanie w niektórych zakażeniach

Rzeżączka

1500 mg w dawce jednorazowej, podanej w dwa różne miejsca (np. dwa wstrzyknięcia domięśniowe po 750 mg w dwa pośladki).

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

Zwykle podaje się 1500 mg dożylnie podczas wprowadzania do znieczulenia. W operacjach w obrębie jamy brzusznej, miednicy, zabiegach ortopedycznych można jeszcze podać dwie dawki 750 mg po 8 i 16 godzinach. W operacjach serca, płuc, przełyku i operacjach naczyniowych podaje się 1500 mg dożylnie podczas wprowadzania do znieczulenia, a następnie 750 mg trzy razy na dobę przez 24 do 48 godzin.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z klirens kreatyniny powyżej 20 ml/min zmiana dawkowania nie jest konieczna.
U pacjentów z klirens poniżej 20 ml/min zaleca się dawkowanie cefuroksymu według poniższego schematu:

Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawka	Przerwa między dawkami [godziny]
>20	zmiana dawkowania nie jest konieczna	
10-20	750 mg	12
<10	750 mg	24

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.
Cefuroksym należy podawać jeszcze przez co najmniej 2 do 3 dni po ustąpieniu objawów.

Sposób podawania

Produkt Tarsime można podawać domięśniowo lub dożylnie w postaci wstrzyknięć lub krótkiej infuzji dożylnej, trwającej nie dłużej niż 30 minut.

Sposób przygotowania roztworów podano w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefuroksym lub inne antybiotyki β -laktamowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Pacjenci uczuleni na penicyliny mogą być również uczuleni na cefalosporyny (częściowa alergia krzyżowa).

- Przed podaniem pacjentowi cefuroksymu należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący skłonności do reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergeny. W czasie leczenia cefuroksymem mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Większe prawdopodobieństwo takiej reakcji występuje po podaniu antybiotyku drogą parenteralną, u pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji oraz u pacjentów, u których w przeszłości występowały objawy nadwrażliwości, zwłaszcza na penicyliny lub inne leki. W przypadku wystąpienia ostrych postaci reakcji alergicznych po podaniu cefuroksymu, antybiotyk należy natychmiast odstawić i podawać leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego lub obrzęku naczynioruchowego w pierwszej kolejności należy podać epinefrynę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni - kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).
- Cefuroksym należy ostrożnie podawać pacjentom z niewydolnością nerek (w dawkowaniu należy uwzględnić klirens kreatyniny; patrz punkt 4.2) oraz z niewydolnością wątroby.
- Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia cefuroksymem, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. cefalosporyny, penicyliny półsyntetyczne, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania cefuroksymu i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd podany jednocześnie z cefuroksymem zmniejsza wydalanie antybiotyku przez kanaliki nerkowe, co prowadzi do dłuższego utrzymywania się podwyższonego stężenia cefuroksymu w surowicy krwi.
- Jednoczesne podanie cefuroksymu z aminoglikozydami, kolistyną, polimiksynami, wankomycyną, furosemidem lub kwasem etakrynowym, zwłaszcza w dużych dawkach, zwiększa ryzyko nefrotoksyczności.
- Antybiotyki działające bakteriostatycznie, np. tetracykliny, antybiotyki makrolidowe, chloramfenikol lub sulfonamidy, mogą osłabiać bakteriobójcze działanie cefalosporyn, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania wyżej wymienionych antybiotyków z cefuroksymem.
- U pacjentów leczonych cefuroksymem mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki testów redukcyjnych wykrywających cukry w moczu, dlatego w przypadku konieczności wykonania takiego oznaczenia zaleca się stosowanie testów enzymatycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ na płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogennego działania cefuroksymu.

Antybiotyk nie wpływał na płodność ani nie powodował uszkodzenia płodu.

Ciąża

Z uwagi na brak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, cefuroksym może być stosowany u tych pacjentek jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Laktacja

Cefuroksym w niewielkich ilościach przenika do mleka matki. U kobiet leczonych cefuroksymem w okresie karmienia piersią należy zachować ostrożność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu cefuroksymu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako występujące:

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 ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

rzadko: grzybica skóry i błon śluzowych, głównie u pacjentów stosujących antybiotyki długotrwale.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często: neutropenia, eozynofilia;

niezbyt często: leukopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny;

rzadko: trombocytopenia,

bardzo rzadko: przemijająca niedokrwistość hemolityczna.

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia układu immunologicznego

bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, objawy choroby posurowiczej, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt często: wysypki, świąd, pokrzywka;

bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości dotyczą z reguły pacjentów uczulonych na wiele alergenów, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie. Jeśli wystąpi którakolwiek z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych, należy natychmiast odstawić antybiotyk i, jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

niezbyt często: bóle głowy;

bardzo rzadko: zawroty głowy, niepokój.

Zaburzenia ucha i błędnika

bardzo rzadko: w pojedynczych przypadkach u dzieci leczonych cefuroksymem z powodu zapalenia opon-mózgowo rdzeniowych opisywano małą do umiarkowanej utratę słuchu.

Zaburzenia żołądka i jelit

niezbyt często: nudności, wymioty;

bardzo rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego - może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często: niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;

niezbyt często: przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi.

Objawy te dotyczą w szczególności pacjentów z istniejącymi już wcześniej zaburzeniami wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo rzadko: zwiększone stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy, śródmiąższowe zapalenie nerek (o podłożu immunologicznym). Zaburzenia te najczęściej dotyczą pacjentów otrzymujących duże dawki antybiotyku i (lub) pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: przemijająca bolesność i stwardnienie po podaniu domięśniowym – prawdopodobieństwo pojawienia się tych dolegliwości wzrasta podczas podawania większych dawek. Zakrzepowe zapalenie żył i ból występuje po podaniu dożylnym, ale z reguły nie jest to przyczyną odstawienia cefuroksymu. Po szybkim podaniu dożylnym może wystąpić uczucie gorąca lub nudności;
rzadko: gorączka polekowa.

Badania diagnostyczne

niezbyt często: fałszywie dodatni wynik testu Coombsa – może zakłócać próbę krzyżową krwi.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie cefuroksymu może doprowadzić do nasilenia działań niepożądanych, w tym do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie leku, zastosować leczenie objawowe i w razie konieczności monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

W celu zmniejszenia stężenia cefuroksymu w surowicy krwi można zastosować hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki β -laktamowe; cefalosporyny.

Kod ATC: J01DC02

Cefuroksym jest antybiotykiem cefalosporynowym drugiej generacji o szerokim spektrum działania przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, włącznie ze szczepami wytwarzającymi β -laktamazy.

Mechanizm działania bakteriobójczego

Cefalosporyny hamują syntezę ściany komórkowej bakterii oraz są selektywnymi inhibitorami syntezy peptydoglikanów. Początkowe stadium działania antybiotyku polega na jego przyłączeniu się do receptorów komórkowych zwanych białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Po przyłączeniu antybiotyku β -laktamowego do tych receptorów następuje zahamowanie reakcji przeniesienia fragmentu peptydowego i zablokowanie syntezy peptydoglikanu. Końcowym etapem jest liza bakterii.

Drobnoustroje wrażliwe na cefuroksym *in vitro*

Bakterie Gram-ujemne tlenowe

Escherichia coli, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.*

Szczepy wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) są odporne.

Bakterie Gram-dodatnie tlenowe

Staphylococcus aureus i *Staphylococcus epidermidis* (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazy, z wyjątkiem szczepów opornych na metycylinę), *Streptococcus pyogenes* (i inne paciorkowce β -hemolizujące), *Streptococcus pneumoniae* (z wyjątkiem szczepów opornych na penicylinę), *Streptococcus agalactiae* (paciorkowce grupy B), *Streptococcus mitis* (grupa paciorkowców zieleniących), *Bordetella pertussis*.

Bakterie beztlenowe

Ziarniaki Gram-ujemne i Gram dodatnie (w tym *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), laseczki Gram-dodatnie (w tym *Clostridium spp.*), pałeczki Gram-ujemne (w tym *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*), *Propionibacterium spp.*

Drobnoustroje odporne na cefuroksym

Clostridium difficile, *Pseudomonas spp.*, *Campylobacter spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Listeria monocytogenes*, metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, *Legionella spp.*

oraz większość szczepów z gatunków

Enterococcus faecalis, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Bacteroides fragilis*.

Oporność bakterii na cefuroksym może być wynikiem jednego lub kilku z niżej opisanych mechanizmów.

- Hydroliza przez β -laktamazy. Cefuroksym może być skutecznie hydrolizowany przez poszczególne β -laktamazy o rozszerzonym profilu substratowym (ESBL) i kodowany chromosomalnie enzym (AmpC), który może być indukowany lub jego zdolność syntezy może zostać trwale przywrócona u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych.
- Zmniejszenie powinowactwa białek wiążących penicyliny do cefuroksymu.
- Nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, która ogranicza dostęp cefuroksymu do białek wiążących penicyliny w drobnoustrojach Gram-ujemnych.
- Wpływ leku z komórki w mechanizmie pompy jonowej.

Metycylinooporne gronkowce (MRS) wykazują oporność na wszystkie obecnie dostępne antybiotyki β -laktamowe, w tym na cefuroksym.

Penicylinooporne *Streptococcus pneumoniae* wykazują oporność również na cefalosporyny, takie jak cefuroksym poprzez modyfikację białek wiążących penicyliny.

β -laktamazo ujemne, ampicylinooporne (BLNAR) szczepy *Haemophilus influenzae* należy uznać za odporne na cefuroksym mimo pozornej wrażliwości *in vitro*.

Szczepy *Enterobacteriaceae*, zwłaszcza *Klebsiella spp.* i *Escherichia coli*, które wytwarzają β -laktamazy o rozszerzonym profilu substratowym (ESBL) mogą być klinicznie odporne na cefalosporyny pomimo stwierdzonej *in vitro* wrażliwości i należy uznać je za odporne.

Częstość występowania oporności może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie i dlatego zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń wskazane jest korzystanie z miejscowych informacji o oporności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cefuroksym słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, dlatego najczęściej podawany jest parenteralnie w postaci soli sodowej.

Po domięśniowym podaniu w dawce 750 mg maksymalne stężenie w surowicy krwi 27 $\mu\text{g/ml}$ cefuroksym osiąga po około 45 minutach, a po 8 godzinach stężenie antybiotyku jest jeszcze możliwe do oznaczenia.

Cefuroksym przenika do wielu tkanek i płynów ustrojowych, w tym do płynu opłucnowego, płwociny, kości, płynu maziowego oraz cieczy wodnistej oka. W płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie terapeutyczne osiąga tylko w stanie zapalnym. Przenika przez barierę łożyska i do mleka kobiecego.

Z białkami surowicy krwi wiąże się w około 50%.

Okres półtrwania cefuroksymu w osoczu po podaniu domięśniowym lub dożylnym wynosi około 70 minut i jest wydłużony u pacjentów z niewydolnością nerek i noworodków.

Antybiotyk wydalany jest w większości przez nerki w postaci niezmięnionej - częściowo w wyniku przesączania kłębuszkowego, a częściowo w wyniku wydzielania do kanalików nerkowych - w ciągu 24 godzin, przy czym większość dawki wydana jest w ciągu 6 godzin.

Cefuroksym osiąga wysokie stężenie w moczu. W niewielkich ilościach wydalany jest z żółcią. Równocześnie podawany probenecyd konkuruje z cefuroksymem podczas wydzielania do kanalików nerkowych, co prowadzi do większego i dłużej utrzymującego się stężenia cefuroksymu w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długookresowe badania na zwierzętach dotyczące rakotwórczych i mutagennych właściwości cefuroksymu nie zostały przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Produkt leczniczy nie zawiera substancji pomocniczych.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cefuroksymu nie należy mieszać w strzykawce z antybiotykami aminoglikozydowymi. Cefuroksym zmieszany z roztworami wodorowęglanu sodu istotnie zmienia zabarwienie roztworu, dlatego nie zaleca się go stosować do rozcieńczania roztworów cefuroksymu. W razie potrzeby roztwór cefuroksymu w wodzie do wstrzykiwań można wprowadzić do drenu zestawu do infuzji u pacjentów otrzymujących roztwór wodorowęglanu sodu w infuzji.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiolki

2 lata.

Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwory należy podać bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty zaraz po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania. Roztwór lub zawiesina zachowują trwałość w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce) przez 24 godziny, jeśli przygotowanie roztworu odbywa się w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

Zmiana zabarwienia roztworów do żółtego lub bursztynowego nie ma wpływu na aktywność ani na właściwości produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Jedna fiolka wraz z ulotką pakowana jest w tekturowe pudełko.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie roztworów

Wstrzyknięcia domięśniowe

Do fiolki zawierającej 750 mg cefuroksymu dodać 4 ml wody do wstrzykiwań. Delikatnie wstrząsnąć do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Wstrzyknięcia dożylnie

Do fiolki zawierającej 750 mg cefuroksymu dodać odpowiednio około 9 ml wody do wstrzykiwań. Otrzymuje się roztwór o stężeniu 83,3 mg/ml. Delikatnie wstrząsnąć, aby uzyskać klarowny roztwór. Wstrzykiwać powoli, przez około 3 do 5 minut.

Infuzje dożylnie

Roztwory cefuroksymu przygotowane tak, jak do wstrzykiwań dożylnych, rozcieńczyć do objętości 50 do 100 ml wodą do wstrzykiwań, 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu. Delikatnie wstrząsnąć, aby uzyskać klarowny roztwór. Przetaczać do dużych naczyń żylnych. Infuzja powinna trwać nie dłużej niż 30 minut.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4429

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

01.10.1999 / 02.12.2004 / 13.12.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.12.2010