

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ofloxacin-POS, 3 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 3 mg ofloksacyny.

Jedna kropla zawiera około 0,10 mg ofloksacyny.

Pozostały składnik: Chlorek benzalkonium 0,025 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Klarowny roztwór o kolorze jasno lub lekko zielonkawo-żółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Miejscowe leczenie powierzchownych zakażeń oczu, takich jak bakteryjne zapalenie spojówki i zapalenie rogówki wywoływane drobnoustrojami wrażliwymi na ofloksacynę u dzieci i dorosłych. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przez pierwsze dwa dni zalecane jest podawanie 1 kropli leku Ofloxacin-POS do worka spojówkowego oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym co 2 - 4 godziny, a następnie lek należy stosować cztery razy na dobę.

Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 14 dni.

Jeśli lek Ofloxacin-POS stosowany jest jednocześnie z innymi lekami miejscowymi, to pomiędzy zastosowaniem tych leków a zastosowaniem leku Ofloxacin-POS powinno zachować się odstęp czasowy co najmniej 15 minut. Maść do oczu należy zawsze stosować jako ostatni preparat.

Dzieci i młodzież

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ofloksacynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. lub inne chinolony.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie nadaje się do wstrzykiwania.

Bezpieczeństwo i działanie stosowania leku u dzieci poniżej 1 roku nie zostało przebadane.

W razie wystąpienia reakcji alergicznej należy zakończyć stosowanie leku.

Podczas stosowania kropli do oczu zawierających ofloksacynę należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe (np. lampy kwarcowe, solarium, itd.) (potencjalne reakcje nadwrażliwości na światło).

Zanotowano występowanie osadu na rogówce podczas miejscowego stosowania preparatów okulistycznych zawierających ofloksacynę. Zależność przyczynowa nie została jednak ustalona.

Podczas stosowania kropli do oczu Ofloxacin-POS należy brać pod uwagę ryzyko przenikania ich do nosogardzieli, co może przyczyniać się do występowania i rozprzestrzeniania się oporności bakteryjnej. Jak w przypadku innych leków przeciwwrzęzowych, długotrwałe stosowanie omawianego produktu leczniczego może prowadzić do nadmiernego namnożenia drobnoustrojów niewrażliwych. Jeśli dojdzie do zaostrzenia się zakażenia lub jeśli w odpowiednim okresie nie odnotuje się poprawy klinicznej, omawiany produkt leczniczy powinno się odstawić i rozpocząć stosowanie innych odpowiednich leków.

Lek Ofloxacin-POS należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na inne leki przeciwbakteryjne należące do chinolonów.

Odnotowano poważne i sporadycznie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (anafilaktycznej/anafilaktoidalnej), niektóre po pierwszej dawce, u pacjentów otrzymujących chinolony ogólnoustrojowo, w tym ofloksacynę. Niektórym reakcjom towarzyszyła zapaść sercowo-naczyniowa, utrata świadomości, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani, gardła lub twarzy), niedrożność dróg oddechowych, duszności, pokrzywka i swędzenie.

Zaburzenia serca

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania fluorochinolonów, w tym Ofloxacin-POS, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak na przykład:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT
- równoczesne stosowanie leków, co do których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójcykliczne antydepresanty, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne)
- nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia)
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia)

Pacjenci w podeszłym wieku oraz kobiety mogą cechować się wyższą wrażliwością na leki wydłużające QTc. Dlatego należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym Ofloxacin-POS, w tych populacjach.

(Zob. punkt 4.2 Pacjenci w podeszłym wieku, punkt 4.5, punkt 4.8, punkt 4.9).

Dostępne są bardzo ograniczone dane pozwalające na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ofloksacyny w postaci kropli do oczu o stężeniu 0,3% w leczeniu zapalenia spojówek u noworodków.

Stosowanie ofloksacyny w postaci kropli do oczu u noworodków z zakażeniem przedniego odcinka oczu wywołanym przez *Neisseria gonorrhoeae* lub *Chlamydia trachomatis* nie jest zalecane i nie zostało ocenione w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku i dzieci: Brak danych dotyczących miejscowego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku i u dzieci w porównaniu z innymi grupami wiekowymi, ale mając na uwadze minimalną absorpcję ogólnoustrojową, identyczne dawkowanie może być stosowane.

W publikacjach klinicznych i nieklinicznych donoszono o występowaniu perforacji rogówki u pacjentów z ubytkami nabłonka rogówki lub owrzodzeniem rogówki leczonych miejscowo antybiotykami z grupy fluorochinolonów. W wielu z tych doniesień występowały jednak istotne czynniki zakłócające, takie jak zaawansowany wiek, obecność dużych owrzodzeń, współwystępowanie innych schorzeń okulistycznych (np. nasilonego zespołu suchego oka), współwystępowanie układowych chorób zapalnych (np. reumatoidalnego zapalenia stawów), a także jednoczesne przyjmowanie preparatów okulistycznych zawierających glikokortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Tak czy inaczej, konieczne jest zalecanie zachowania ostrożności ze względu na ryzyko wystąpienia perforacji rogówki podczas stosowania omawianego produktu leczniczego w leczeniu pacjentów z ubytkami nabłonka rogówki lub owrzodzeniami rogówki.

Ofloxacin-POS zawiera w swoim składzie chlorek benzalkonium jako środek konserwujący, który może powodować podrażnienie oka i ulegać wchłanianiu przez soczewki kontaktowe i powodować ich odbarwienie. Odradza stosowanie się soczewek kontaktowych podczas leczenia infekcji oka.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna mogą wystąpić w przypadku ogólnoustrojowego stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, szczególnie u starszych pacjentów oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy zachować ostrożność, a po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna – przerwać leczenie [nazwa własna] (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że podawanie ogólnoustrojowe niektórych chinolonów hamuje klirens metaboliczny kofeiny i teofiliny. Badania interakcji leków z ofloksacyną podawaną ogólnie wykazały, że nie zmienia ona w znaczący sposób klirensu metabolicznego kofeiny i teofiliny. Chociaż istnieją doniesienia o zwiększonej częstości występowania toksyczności ze strony OUN spowodowanej ogólnoustrojowym podaniem fluorochinolonów przy równoczesnym stosowaniu ogólnoustrojowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), nie odnotowano tego podczas jednoczesnego ogólnoustrojowego stosowania leków z grupy NLPZ i ofloksacyny.

Leki wydłużające odstęp QT

Ofloxacin-POS, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki, co do których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwartmyczne klasy IA i III, trójcykliczne antydepresanty, makrolidy, leki przeciwpyschotyczne) (zob. punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono wystarczających kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kobiet ciężarnych z uwagi na fakt, że ogólnoustrojowe podanie chinolonów młodym zwierzętom powodowało wystąpienie chorób stawów. Dlatego nie zaleca się stosowania ofloksacyny kobietom w ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Z uwagi na fakt, że zarówno ofloksacyna jak i inne podawane ogólnoustrojowo chinolony przenikają do mleka kobiet karmiących i mogą szkodzić niemowlętom, należy rozważyć czy na czas leczenia matki ofloksacyną przerwać przejściowo karmienie piersią, czy też zrezygnować z podawania leku matce.

Płodność

Ofloksacyna nie miała wpływu na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Po zakropleniu może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do chwili ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Ogólne

Poważne reakcje po ogólnoustrojowym zastosowaniu ofloksacyny są rzadkie i większość objawów jest odwracalna. Ponieważ po miejscowym podaniu ofloksacyny jej mała ilość jest absorbowana ogólnoustrojowo, mogą wystąpić działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania ogólnoustrojowego.

Następujące kategorie zostały wykorzystane do klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

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	($< 1/10\ 000$)
Nie znana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca

Częstotliwość nieokreślona: komorowe zaburzenia rytmu, torsade de pointes (zgłaszane głównie u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużony odstęp QT na EKG (zob. punkt 4.4 i 4.9).

Zaburzenia oka

Częste: podrażnienie gałki ocznej; uczucie dyskomfortu w oku;

Nie znana: zapalenie rogówki; zapalenie spojówek; nieostre widzenie; światłowstręt; obrzęk oczu; uczucie obecności ciała obcego w oku; wzmożenie łzawienia; zespół suchego oka; ból oka; przekrwienie oczu, nadwrażliwość (łącznie ze swędzeniem oczu i powiek); przekrwienie gałki ocznej; obrzęk okołoczołowy (w tym obrzęk powieki).

Zaburzenia żołądka i jelit

Nie znana: nudności

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość (łącznie z obrzękiem naczyń, dusznością, reakcją anafilaktyczną, wstrząsem anafilaktycznym, obrzękiem jamy ustnej, gardła i języka)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

U pacjentów otrzymujących fluorochinolony ogólnoustrojowo notowano przypadki zerwania ścięgna barku, ręki, ścięgna Achillesa lub innych ścięgien, co powodowało konieczność interwencji chirurgicznej lub długotrwałą niepełnosprawność. Badania idoswiadczanie wprowadzeniu do obrotu chinolonów ogólnoustrojowych wskazują, że ryzyko zerwania ścięgna może być zwiększone u pacjentów leczonych kortykosteroidami, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i w przypadku znacznie obciążonych ścięgien, w tym ścięgna Achillesa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Nie znana: zawroty głowy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nie znana: Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk twarzy

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 krajowego systemu zgłaszania:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania. W przypadku miejscowego przedawkowania przepłukać oko wodą.

Jeśli wystąpią ogólnoustrojowe działania niepożądane po niewłaściwym zastosowaniu lub przypadkowym przedawkowaniu, należy je leczyć objawowo.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie objawowe. Należy prowadzić monitorowanie EKG ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwskażeniowe, Fluorochinolony; kod ATC: S01AE01

Mechanizm działania

Ofloksacyna to pochodna kwasu chinolonowego, hamuje bakteryjną gyrazę DNA działając bakteriobójczo.

Mechanizmy oporności

Do wytworzenia oporności na fluorochinolony przez wrażliwe bakterie zwykle dochodzi przez mutację genu *gyrA* kodującego podjednostkę DNA gyrazy A. Ponadto aktywne usuwanie leku z komórki jest odpowiedzialne za niski poziom oporności, który może działać jako pierwszy etap w selekcji szczepów opornych. Oporność może wystąpić w wyniku wielostopniowych mutacji powodujących progresywne narastanie poziomu oporności. Gatunki charakteryzujące się graniczną wrażliwością mogą stać się oporne w wyniku pojedynczej mutacji.

Oporność plazmidowa wystąpiła u organizmów *E. coli* i *Klebsiella*.

Bakterie oporne na jeden fluorochinolon wykazały oporność krzyżową na inne grupy chinolonów.

Wartości graniczne

W badaniu oporności wymienionym poniżej izolaty bakteryjne zostały sklasyfikowane jako wrażliwe lub oporne, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Komitetu Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST). Jeśli zostały one ustalone przez EUCAST, były używane epidemiologiczne wartości graniczne (ECOFF), a w pozostałych przypadkach zastosowano kliniczne stężenia graniczne EUCAST dla leków przeciwbakteryjnych podawanych układowo:

	wrażliwy	oporny	ECOFF
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l	≤ 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,064 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l

<i>Acinetobacter spp.</i>	BD	BD	≤ 1 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BD	BD	≤ 2 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i>	BD	BD	≤ 4 mg/l
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Klebsiella spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Serratia spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Spektrum przeciwbakteryjne ofloksacyny obejmuje bakterie beztlenowe bezwzględne, bakterie beztlenowe względne, bakterie tlenowe i inne bakterie, takie jak np. chlamydia. Należy założyć, że ofloksacyna jest wchłaniana po podaniu miejscowym, ale nie powoduje objawów klinicznych lub patologicznych zmian.

Rozpowszechnienie nabytej lekooporności jest różne i zależy od lokalizacji i czasu. Pożądane zatem jest posiadanie informacji na temat lokalnej sytuacji epidemiologicznej w zakresie lekooporności, głównie dla skutecznego leczenia poważnych zakażeń. W przypadku wątpliwości dotyczących lokalnego rozpowszechnienia oporności na ofloksacynę należy skonsultować się z ekspertem w tej dziedzinie.

Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń bądź braku skuteczności powinno się przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną prowadzącą do wykrycia drobnoustroju chorobotwórczego i określenia jego wrażliwości na ofloksacynę.

Podane w poniższej tabeli dane na temat wrażliwości pochodzą z badania oporności bakteryjnej 1391 izolatów pobranych z oka (głównie z wymazów powierzchniowych) w 31 ośrodkach w Niemczech. Wymienione drobnoustroje tlenowe reprezentują spektrum bakterii wywołujących zakażenia narządu wzroku w Niemczech. Należy uwzględnić fakt, iż rozkład częstości występowania poszczególnych drobnoustrojów istotnych z punktu widzenia zakażeń okulistycznych nie jest identyczny w innych krajach, lecz jest on podobny. W związku z tym drobnoustroje wymienione poniżej będą stanowiły najczęstsze czynniki etiologiczne zakażeń bakteryjnych również w innych krajach.

Gatunki zazwyczaj wrażliwe (częstość występowania oporności ≤10%)
Gram-dodatnie tlenowce
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Gram-ujemne tlenowce
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> i <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Gatunki, w których oporność nabyta może powodować problemy w leczeniu (częstość występowania oporności ≤10%)

Gram-dodatnie tlenowce
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Gronkowce koagulazo-ujemne</i>
<i>Enterococcus</i>
Gram-ujemne tlenowce
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach u zdrowych ochotników średnie stężenie ofloksacyny w filmie łzowym, mierzone cztery godziny po podaniu miejscowym (9,2 µg/g), było wyższe niż minimalne stężenie ofloksacyny *in vitro* wynoszące 2 µg/ml, niezbędne do zahamowania wzrostu 90% szczepów bakteryjnych w oku (MIC90).

Maksymalne stężenie ofloksacyny w surowicy krwi po dziesięciu dniach miejscowego podawania było około 1000 razy niższe niż w przypadku doustnego podawania ofloksacyny i nie zaobserwowano żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie zaobserwowano działania toksycznego po miejscowym podaniu pacjentom ofloksacyny w dawkach istotnych klinicznie. Szereg badań *in vitro* oraz *in vivo* dotyczących indukowania mutacji genowych i chromosomalnych dało ujemne wyniki. Nie przeprowadzono żadnych długotrwałych badań nad rakotwórczością u zwierząt. Brak jest dowodów wskazujących na działanie wywołujące zaćmę lub sprzyjające powstawaniu zaćmy.

Ofloksacyna nie wpływa na płodność, rozwój okołoporodowy i poporodowy ani też nie wywiera działania teratogenne. Przy ogólnym podawaniu ofloksacyny zwierzętom zaobserwowano zmiany zwyrodnieniowe w obrębie chrząstek stawowych. Stopień uszkodzenia chrząstek stawowych zależał od wieku i dawkowania (im młodsze zwierzęta, tym poważniejsze były uszkodzenia). Ofloksacyna stosowana układowo, posiada potencjał neurotoksyczny i indukuje odwracalne nieprawidłowości w wynikach badań po podaniu dużych dawek. Podobnie jak inne chinolony, ofloksacyna podana układowo działa fototoksycznie na zwierzęta w dawkach mieszczących się w zakresie terapeutycznym dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu chlorek
Kwas solny i sodu wodorotlenek (do korekty pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Leku Ofloxacin-POS nie stosować dłużej niż 4 tygodnie po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie należy stosować roztworu w przypadku wystąpienia zielonkavo-żółtego zabarwienia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ofloxacin-POS dostępny jest w butelkach z LDPE z kroplomierzem LDPE i zakrętką z HDPE.

Jedna butelka z kroplomierzem zawiera 5 ml leku Ofloxacin-POS.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

URSAPHARM Poland sp. z o. o.

ul. Malarska 6,

05-092 Łomianki, Polska

Telefon: 22 732 07 90

Telefax: 22 732 07 99

E-mail: info@ursapharm.pl

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

20751

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2012

Date przedłużenia pozwolenia: 22.05.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO