

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIGNOCAINUM WZF 5% GRAVE, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera 50 mg lidokainy chlorowodoru (*Lidocaini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Znieczulenie regionalne - podpajęczynówkowe - w chirurgii ogólnej, urologii, ortopedii, ginekologii, położnictwie, ponadto w różnych procedurach diagnostycznych i terapeutycznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat przeznaczony jest do podawania podpajęczynówkowego.

Lidokainę należy dawkować indywidualnie. Siła i czas działania lidokainy zależy od stężenia i objętości roztworu. Zwiększenie objętości i stężenia przyspiesza, przedłuża i nasila działanie miejscowo znieczulające, jednak może powodować spadek ciśnienia tętniczego. Należy zawsze stosować minimalne skuteczne dawki lidokainy zapewniające odpowiedni zakres znieczulenia.

Zwykle stosowana, jednorazowa dawka dla dorosłego pacjenta w dobrym stanie ogólnym i bez chorób współistniejących, pozwalająca na uzyskanie znieczulenia trwającego od 60 do 90 minut wynosi od 25 mg do 100 mg (od 0,5 ml do 2 ml roztworu).

Nie zaleca się powtarzania dawki.

Populacje specjalne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Na kinetykę nie mają wpływu zaburzenia czynności nerek, chociaż w tych przypadkach stwierdza się podwyższone stężenie metabolitów we krwi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Kinetyka lidokainy zmienia się u osób z zaburzeniami czynności wątroby i w tych przypadkach okres półtrwania może być wydłużony nawet dwukrotnie. U tych pacjentów dawkę lidokainy należy zmniejszyć.

Pacjenci z chorobami serca:

Dawkę lidokainy należy zmniejszyć.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat):

U pacjentów wyniszczonych, w podeszłym wieku należy dostosować (zmniejszyć) dawkę lidokainy do wzrostu, masy ciała i stanu zdrowia.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):

Doświadczenie ze stosowaniem leku u dzieci jest ograniczone. Zalecane dawki dla młodzieży w wieku powyżej 16 lat, bez współistniejących chorób i w dobrym stanie fizycznym są takie jak dla dorosłych. Brak zaleceń dawkowania u młodszych dzieci. Dawka dla dzieci powinna być dostosowana do wzrostu, masy ciała (do 5 mg/kg mc.) i stanu zdrowia (patrz punkt 4.4.). U dzieci o dużej masie ciała często konieczne jest zmniejszenie dawki do ilości odpowiedniej dla prawidłowej masy ciała.

Zakres znieczulenia po podpajęczynówkowym podaniu preparatu zależy od kilku czynników, w tym: od objętości podanego roztworu, pozycji pacjenta podczas wykonywania znieczulenia i jego ułożenia po wykonaniu iniekcji.

Jeżeli w trakcie wykonywania znieczulenia (miejsce punkcji w przestrzeni międzykolcowej L₃-L₄) pacjent pozostaje w pozycji siedzącej, znieczulenie obejmie dermatomy poniżej poziomu Th₇-Th₁₀. Natomiast jeżeli znieczulenie zostanie wykonane u pacjenta leżącego na boku, a po ukończeniu wstrzyknięcia zostanie on ułożony płasko na wznak, to wówczas górny zakres znieczulenia może sięgać dermatomów Th₄-Th₇.

Przed wstrzyknięciem preparatu, należy upewnić się, że igła tkwi w przestrzeni podpajęczynówkowej. W tym celu zaleca się aspirację płynu mózgowo-rdzeniowego, który służy również do rozcieńczenia preparatu. Objętość preparatu powinna być równa objętości rozcieńczającego go płynu mózgowo-rdzeniowego. Podawać powoli.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lidokainę lub inne leki miejscowo znieczulające o budowie amidowej.

Ogólne przeciwwskazania do stosowania znieczulenia podpajęczynówkowego, niezależnie od rodzaju środka znieczulającego:

- ostre choroby ośrodkowego układu nerwowego (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guzy, zapalenie istoty szarej rdzenia, krwawienie śródczaszkowe),
- zwężenie kanału rdzenia kręgowego, czynne choroby kręgosłupa (np. proces zapalny, gruźlica kręgosłupa, guzy) lub niedawno przebyte urazy kręgosłupa (np. złamania),
- sepsa,
- podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego w przebiegu niedokrwistości złośliwej,
- zakażenie skóry w miejscu wykonywania znieczulenia lub w jego okolicy,
- wstrząs kardiogeny lub hipowolemiczny,
- zaburzenia krzepnięcia lub leczenie lekami przeciwzakrzepowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Znieczulenie miejscowe z użyciem lidokainy powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarzy, dobrze znających technikę przeprowadzania znieczuleń oraz przeszkolonych w diagnostyce i leczeniu następstw przedawkowania lidokainy, które mogą pojawić się w trakcie znieczulenia regionalnego. W pomieszczeniu, w którym wykonywane są znieczulenia musi znajdować się źródło tlenu, sprzęt resuscytacyjny i niezbędne leki. Przed przystąpieniem do znieczulenia należy zapewnić sobie dostęp do żyły. Opóźnienie podjęcia działań resuscytacyjnych może prowadzić do niedotlenienia, kwasicy, zatrzymania czynności serca, a nawet zgonu pacjenta.

Każde wstrzyknięcie lidokainy należy poprzedzić próbą aspiracji, aby uniknąć niezamierzonego podania donaczyniowego.

Warunkiem bezpiecznego stosowania lidokainy jest: odpowiednie dawkowanie, poprawna technika znieczulenia, przestrzeganie środków ostrożności oraz gotowość do podjęcia postępowania resuscytacyjnego.

Przed przystąpieniem do znieczulenia podpajęczynówkowego, niezależnie od środka miejscowo znieczulającego którego zamierzamy użyć, należy rozważyć wielkość potencjalnego ryzyka i korzyści dla pacjenta.

Groźnym powikłaniem znieczulenia podpajęczynówkowego jest całkowite znieczulenie rdzeniowe, które jest następstwem podania do przestrzeni podpajęczynówkowej zbyt dużej dawki środka miejscowo znieczulającego. W rezultacie dochodzi do niewydolności układów krążenia i oddechowego. Niewydolność krążenia jest spowodowana rozległą blokadą układu współczulnego, której objawami są obniżenie ciśnienia tętniczego, znaczna bradykardia lub nawet zatrzymanie pracy serca. Niewydolność oddechowa jest spowodowana porażeniem mięśni oddechowych w wyniku zahamowania przewodnictwa w nerwach zaopatrujących mięśnie oddechowe, w tym również przepony.

Ryzyko wystąpienia zbyt rozległego (wysokiego) znieczulenia podpajęczynówkowego jest większe u pacjentów otyłych, z nadciśnieniem wewnątrzbrzusznym oraz u kobiet w zaawansowanej ciąży. W tych przypadkach należy zmniejszyć dawkę środka miejscowo znieczulającego.

Nie należy wykonywać znieczulenia podpajęczynówkowego u pacjenta z hipowolemią (niezależnie od rodzaju i dawki zastosowanego środka miejscowo znieczulającego), gdyż może to doprowadzić do gwałtownego i głębokiego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Bardzo rzadko dochodzi do trwałych powikłań neurologicznych (brak czucia, zaburzenia czynności ruchowych lub porażenia) w wyniku zastosowaniu znieczulenia podpajęczynówkowego.

Zaleca się zachowanie ostrożności kwalifikując do znieczulenia pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi takimi jak stwardnienie rozsiane, porażenie połowicze, porażenie poprzeczne, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, mimo że nie obserwowano nasilenia tych zaburzeń po wykonaniu znieczulenia podpajęczynówkowego.

U pacjentów wyniszczonych, w podeszłym wieku oraz dzieci należy dostosować dawkę lidokainy do wzrostu, masy ciała i stanu zdrowia. Należy zachować ostrożność podając podpajęczynówkowo preparat u osób: bardzo niskich, otyłych, ze zniekształconym kręgosłupem, z problemami neurologicznymi, blokiem serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym.

Lidokaina jest metabolizowana w wątrobie, dlatego w przypadkach jej niewydolności należy liczyć się z wyższym stężeniem tego środka w płynach ustrojowych.

Podczas znieczulenia należy stale monitorować zarówno stan świadomości jak i czynność układów krążenia i oddychania. Wczesnymi objawami toksycznych stężeń lidokainy w ośrodkowym układzie nerwowym są: metaliczny smak w ustach, niepokój, szum w uszach, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, drżenia mięśniowe lub senność.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne formy interakcji

Poniżej zamieszczono interakcje, które są najbardziej istotne z klinicznego punktu widzenia. Ryzyko wystąpienia interakcji, zwłaszcza farmakologicznych jest dużo większe w przypadku pomyłkowego podania lidokainy do naczynia krwionośnego niż po podaniu podopajęczynówkowym ze względu na małą dawkę leku, którą się stosuje (patrz punkt 5.2).

Interakcje farmakokinetyczne

Do najczęściej występujących zaliczamy interakcje, u podłoża których leży zahamowanie lub pobudzenie metabolizmu lidokainy przez leki wpływające na aktywność cytochromu P 450 z grupy 3A4 (CYP 3A4), który jest głównym (ale nie jedynym) enzymem biorącym udział w metabolizmie lidokainy.

Leki będące inhibitorami CYP 3A4, które hamują metabolizm lidokainy:

- antybiotyki i chemioterapeutyki: cyprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, norfloksacyna, sparfloksacyna;
- leki przeciwgrzybicze: flukonazol, ketokonazol, itraconazol;
- inhibitory proteazy HIV: indynawir, rytonawir, sakwinawir;
- leki przeciwdepresyjne: cytalopram, fluoksetyna, flawoksamina, nefazodon, norfluoksetyna, paroksetyna, sertralina;
- antagoniści kanału wapniowego: diltiazem, werapamil, nifedypina i inne pochodne 1,4-dihydropirydyny;
- inne leki i substancje: bromokryptyna, cymetydyna, cyklosporyna, metadon, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, tamoksyfen, kwas walproinowy, zafirlukast, zyleuton, sok grapefruitowy.

Leki pobudzające CYP 3A4, które przyspieszają metabolizm lidokainy, tj. skracają czas i siłę jej działania:

- deksametazon, fenobarbital, karbamazepina, ryfampicyna, hydantoina.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas podawania lidokainy pacjentom otrzymującym inne środki miejscowo znieczulające lub leki o budowie strukturalnej przypominającej amidowe środki miejscowo znieczulające, działania toksyczne tych preparatów mogą się sumować.

Stosowane w celu leczenia drgawek pochodne hydantoiny (np. fenytoina podawana dożylnie) mogą nasilać kardiodepresyjne działanie lidokainy, ale mogą również przyspieszać jej metabolizm dzięki indukcji enzymatycznej.

Równoczesne, uzasadnione terapeutycznie stosowanie lidokainy z innymi lekami przeciwaritmicznymi (amiodaron, ajmalina, antagoniści kanału wapniowego) może nasilać działania niepożądane i toksyczność.

Lidokaina hamuje działanie leków stosowanych w farmakoterapii miastonii.

W przypadku jednoczesnego stosowania lidokainy i guanetydyny, mekamyminy, trimetafanu lub guanadrelu występuje znaczne niebezpieczeństwo spadków ciśnienia tętniczego.

W przypadku jednoczesnego stosowania lidokainy i opioidowych leków przeciwbólowych występuje zwiększone niebezpieczeństwo wystąpienia zaburzeń oddechowych.

Duże dawki lidokainy mogą nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie.

Działanie antagonistyczne w stosunku do lidokainy wywierają leki, które obniżają stężenie potasu w surowicy krwi, takie jak acetazolamid, hydrochlorotiazyd i inne leki tiazydowe oraz diuretyki pętlowe, takie jak furosemid, kwas etakrynowy.

U kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne może wystąpić zwiększenie stężenia lidokainy we krwi w wyniku hamowania metabolizmu i wiązania lidokainy z frakcją α_1 albumin.

Interakcje o złożonym mechanizmie

Paracetamol zwiększa stężenie lidokainy w surowicy krwi poprzez spowolnienie metabolizmu w wyniku wpływu na aktywność cytochromów, w tym CYP 2D1.

Leki beta-adrenolityczne (np. propranolol) zmniejszają klirens lidokainy, mogą spowalniać metabolizm lidokainy w wątrobie i nasilać jej toksyczność; ponadto nasilają bradykardię i hipotonię. W tym przypadku zwolnienie metabolizmu lidokainy występuje nie tylko przez wpływ na aktywność cytochromów, ale także są wynikiem zwolnienia przepływu krwi przez wątrobę.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogenicznego działania lidokainy. Nie wykonano jednak dostatecznie dużych, dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych kobiet. W związku z tym tylko w wyjątkowych przypadkach preparat może być stosowany u ciężarnych, w czasie trwania organogenezy.

Okres porodu

Środki miejscowo znieczulające podawane w trakcie porodu z łatwością przenikają przez łożysko w związku z czym mogą wywoływać objawy zatrucia zarówno u matki jak i płodu. Toksyczność lidokainy zależy od metody i techniki znieczulenia oraz zastosowanej dawki, ale może u płodu wywołać zaburzenia czynności serca, a u matki obniżenie ciśnienia tętniczego. U noworodków, których matki otrzymywały podczas porodu niektóre środki miejscowo znieczulające, obserwowano w pierwszych dwóch dniach życia obniżone napięcie mięśni szkieletowych, jednak brak informacji, czy to zjawisko wiąże się z jakimiś odległymi konsekwencjami.

W trakcie znieczulenia podpajęczynówkowego istnieje niewielkie prawdopodobieństwo pojawienia się objawów przedawkowania, gdyż do krwioobiegu wchłania się mała dawka lidokainy.

Okres karmienia

Ponieważ lidokaina przenika do mleka, jej stosowanie u matek karmiących piersią wymaga zachowania ostrożności. Jednak ten problem w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego nie ma większego praktycznego znaczenia ze względu na niewielką dawkę zastosowanego środka.

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

Pacjent znieczulany lidokainą nie powinien prowadzić i obsługiwać pojazdów i maszyn przez co najmniej 24 godziny po zakończeniu zabiegu. Jednak działanie ogólne wchłanianego leku nie ma większego znaczenia ze względu na niewielką dawkę zastosowanego środka.

4.8 Działania niepożądane

Nie należy mylić działań niepożądanych towarzyszących podaniu lidokainy z powikłaniami, które mogą wynikać z techniki wykonania znieczulenia podpajęczynówkowego.

Zbyt mały lub zbyt rozległy obszar znieczulenia jest zazwyczaj rezultatem podpajęczynówkowego podania niewłaściwej objętości roztworu, niewłaściwego ułożenia znieczulanego pacjenta, niewłaściwej szybkości podawania preparatu. W trakcie znieczulenia mogą się pojawić: spadek ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty. Natomiast po jego zakończeniu: popunkcyjne bóle głowy, bóle pleców.

Potencjalnie możliwe jest bezpośrednie, uszkodzające oddziaływanie lidokainy na rdzeń kręgowy i korzenie nerwowe, które nie posiadają ochronnej pochewki łącznotkankowej. Opisywane są przemijające zespoły neurologiczne: zapalenie pajęczynówki i rdzenia oraz aseptyczne zapalenie opon mózgowych.

Po podaniu podpajęczynówkowym we krwi pojawia się niewielka dawka leku. W związku z tym jest bardzo mało prawdopodobne, aby doszło do przekroczenia dopuszczalnych stężeń lidokainy w surowicy, które miałyby kliniczne znaczenie.

Działania niepożądane lidokainy są zazwyczaj rezultatem nadmiernego wzrostu jej stężenia w płynach ustrojowych w wyniku zastosowania zbyt dużej dawki (przedawkowanie względne lub bezwzględne), zaburzeń kinetyki lub niewłaściwej techniki wstrzykiwania.

Objawy zatrucia lidokainą:

Ośrodkowy układ nerwowy - metaliczny smak w ustach, uczucie oszołomienia, pobudzenie, niepokój, euforia, drżenia mięśniowe, zaburzenia świadomości, bóle i zawroty głowy, nudności, szumy uszne, zaburzenia widzenia, wymioty, uczucie gorąca, chłodu lub odrętwienia, utrata świadomości, drgawki, depresja ośrodkowego układu nerwowego;

Układ krążenia – spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia, a w skrajnie ciężkich przypadkach zatrzymanie czynności serca;

Reakcje alergiczne po zastosowaniu lidokainy występują niezwykle rzadko i zwykle mają charakter zmian skórnych, pokrzywki, obrzęków, objawów anafilaktycznych.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia pojawiają się po przekroczeniu określonego stężenia lidokainy w surowicy krwi i zależą od: podanej dawki, dodatku leków zwężających naczynia krwionośne, miejsca wstrzyknięcia, dystrybucji w tkankach, metabolizmu i stanu ogólnego pacjenta. Bezpieczne stosowanie lidokainy to: odpowiednie dawkowanie, poprawna technika znieczulenia, przestrzeganie środków ostrożności oraz gotowość do podjęcia postępowania resuscytacyjnego. Podczas znieczulenia należy stale monitorować zarówno stan świadomości jak i czynność układów krążenia i oddychania. Jednak stężenie lidokainy w osoczu pacjentów znieczulanych podpajęczynówkowo jest wyjątkowo niskie i nie należy się spodziewać w tych przypadkach objawów zatrucia.

Natomiast znacznie częściej u osób znieczulanych podpajęczynówkowo pojawiają się powikłania związane z błędami techniki znieczulenia: zbyt wysoki zakres znieczulenia, spadek ciśnienia tętniczego, niewydolność oddechowa, nudności, bóle pleców i głowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki miejscowo znieczulające; amidy.

Kod ATC: N01B B02

Lidokaina jest środkiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Hamuje ona powstawanie i przewodzenie bodźców we włóknach nerwowych. Lidokaina blokuje kanały sodowe błon komórek nerwowych. Zahamowanie napływu jonów Na^+ uniemożliwia generowanie i przewodzenie impulsów pojawiających się w odpowiedzi na depolaryzację. Wzrasta próg pobudliwości włókien nerwowych aż do całkowitego zablokowania przewodzenia. Stężenie lidokainy blokujące przewodnictwo jest odwrotnie proporcjonalne do średnicy włókna. W pierwszej kolejności blokowane są cienkie włókna tzw. bólowe, następnie grubsze czuciowe. Dla zablokowania włókien ruchowych (najgrubszych) konieczne są najwyższe stężenia lidokainy.

Preparat Lignocainum WZF 5% Grave jest roztworem hiperbarycznym, co oznacza, że mając ciężar właściwy większy niż płynu mózgowo-rdzeniowego przemieszcza się zgodnie z prawem grawitacji do najniżej położonych przestrzeni wypełnionych płynem. To tłumaczy dlaczego tak istotny wpływ na zakres znieczulenia ma pozycja ciała chorego po wstrzyknięciu preparatu do płynu mózgowo-rdzeniowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podpajęczynówkowym 100 mg lidokainy jej maksymalne stężenie w osoczu osiąga zaledwie 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (mała dawka leku oraz powolne wchłanianie). Po podaniu podpajęczynówkowym lidokainy w objętości 0,5 - 2 ml (25 mg do 100 mg) analgezja pojawia się szybko, a czas trwania znieczulenia wynosi od 60 do 90 minut.

Eliminacja leku z przestrzeni podpajęczynówkowej do krwioobiegu odbywa się przez sploty żyłne opony.

Stopień wiązania lidokainy z białkami zależy od jej stężenia w osoczu. Przy stężeniach od 1 $\mu\text{g/ml}$ do 4 $\mu\text{g/ml}$, z białkami wiąże się od 40% do 80% środka. Lidokaina przechodzi przez barierę krew-mózg i przez łożysko docierając do krążenia płodu. Lidokaina jest gwałtownie metabolizowana w wątrobie do kilku metabolitów, pochodnych N-dealkilowanych, które wykazują farmakologiczną aktywność, jednak słabszą niż lidokaina. Lek jest wydalany przez nerki przede wszystkim w postaci metabolitów, a tylko 10% w postaci niezmienionej. Po wstrzyknięciu dożylnym roztworu do wstrzykiwań bez dodatku glukozy, okres półtrwania lidokainy w surowicy wynosi 1,6 godz. Kinetyka lidokainy zmienia się u osób z zaburzeniami czynności wątroby i w tych przypadkach okres półtrwania może być wydłużony nawet dwukrotnie. Natomiast na kinetykę lidokainy nie mają wpływu zaburzenia czynności nerek, chociaż w tych przypadkach stwierdza się podwyższone stężenie metabolitów we krwi. Toksyczne działanie lidokainy na ośrodkowy układ nerwowy manifestuje się drgawkami, które pojawiają się po przekroczeniu stężenia 6 $\mu\text{g/ml}$ surowicy. Objawy zatrucia może potęgować kwasica oraz stosowanie leków pobudzających aktywność OUN.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Prowadzone na zwierzętach badania dotyczące teratogennego wpływu lidokainy wykazały, że nie wywołuje szkodliwego działania na płód nawet wówczas, gdy jest podawana w dawkach 6,6 - krotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi. Nie prowadzono badań dotyczących jej rakotwórczego i mutagennego wpływu oraz wpływu na płodność u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza

Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

Ciężar właściwy roztworu wynosi 1,030 – 1,035 g/ml.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Zasadniczo nie zaleca się dodawania innych substancji do roztworów podawanych do przestrzeni podpajęczynówkowej.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

50 ampulek ze szkła bezbarwnego o pojemności 2 ml, w tekturowym pudełku.

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

Preparat przeznaczony do podawania podpajęczynówkowego.

Roztwór należy zużyć natychmiast po otwarciu ampułki. Pozostałą, niewykorzystaną część roztworu należy wylać.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

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

1110

R/0927

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

27.05.1975 r.

27.05.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.12.2008 r.