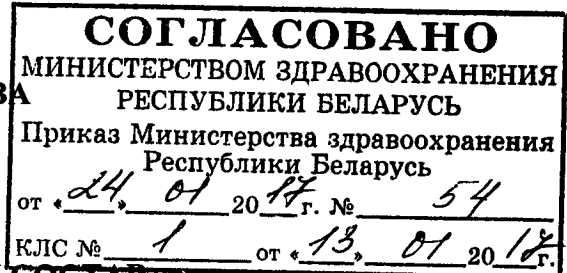


ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Биорацеф 125 мг таблетки, покрытые оболочкой
 Биорацеф 250 мг таблетки, покрытые оболочкой
 Биорацеф 500 мг таблетки, покрытые оболочкой



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Таблетка содержит 125 мг, 250 мг или 500 мг цефуроксима (в виде цефуроксима аксетила). Перечень вспомогательных веществ, см. пункт 6.1

3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой,
 Таблетки продолговатые, двояковыпуклые, белого до желтоватого цвета, с однородной поверхностью.

4. ПОДРОБНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Таблетки предназначены для лечения инфекций легкой и средней тяжести, вызванных бактериями, чувствительными к цефуроксиму, у взрослых и детей от 5 лет.

- Острый стрептококковый фарингит и тонзиллит
- Острое бактериальное воспаление околоносовых пазух
- Острый средний отит
- Обострение хронического бронхита
- Цистит
- Пиелонефрит
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей
- Лечение ранней стадии болезни Лайма (боррелиоза)

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации, касающиеся правильного применения антибактериальных препаратов.

Цефуроксима аксетил является эффективным в качестве продолжения терапии после лечения парентеральным цефуроксимом натрия в лечении воспаления легких и обострений хронического бронхита.

4.2. Способ применения и дозы

Дозировка

Обычно лечение длится 7 дней (может длиться от 5 до 10 дней).

Таблица 1. Взрослые, в том числе пожилые, и дети (масса тела >40 кг)

Показание к применению	Дозировка
Острый тонзиллит, острый синусит	250 мг два раза в день
Острый средний отит	500 мг два раза в день

Обострение хронического бронхита	500 мг два раза в день
Цистит	250 мг два раза в день
Пиелонефрит	250 мг два раза в день
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	250 мг два раза в день
Болезнь Лайма	500 мг два раза в день в течение 14 дней (в пределах 10–21 дня)

Таблица 2. Дети (масса тела <40 кг)

Показание к применению	Дозировка
Острый тонзиллит, острый синусит	10 мг/кг массы тела два раза в день, максимально 125 мг два раза в день
Средний отит или, если показано, более тяжелые инфекции у детей от 5 лет	15 мг/кг массы тела два раза в день, максимально 250 мг два раза в день
Цистит	15 мг/кг массы тела два раза в день, максимально 250 мг два раза в день
Пиелонефрит	15 мг/кг массы тела два раза в день, максимально 250 мг два раза в день
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	15 мг/кг массы тела два раза в день, максимально 250 мг два раза в день
Болезнь Лайма	15 мг/кг массы тела два раза в день, максимально 250 мг два раза в день в течение 14 дней (от 10 до 21 дня)

Дозировка у пациентов с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность применения цефуросима аксетила у пациентов с нарушениями функции почек не определялись.

Цефуросим выводится из организма в основном почками. У пациентов со значительными нарушениями функции почек рекомендуется снижение дозы цефуросима, для того чтобы компенсировать его замедленное выведение. Цефуросим эффективно удаляется из организма во время диализа.

Таблица 3. Дозы препарата Биорацеф, рекомендуемые для пациентов с нарушениями функции почек

Клиренс креатинина	T _{1/2} (часы)	Рекомендуемые дозировки
≥30 мл/мин/1,73 м ²	1,4–2,4	необходимость коррекции дозы отсутствует (типичная доза 125–500 мг, принимаемая два раза в день)
10–29 мл/мин/1,73 м ²	4,6	типичная доза, принимаемая раз в сутки
<10 мл/мин/1,73 м ²	16,8	типичная доза, принимаемая раз в двое суток

Пациенты на гемодиализе	2–4	очередную дозу следует принимать в конце каждой процедуры диализа
-------------------------	-----	-------------------------------------------------------------------

Дозировка у пациентов с печеночной недостаточностью

Данные, касающиеся пациентов с нарушениями функции печени, отсутствуют. Цефуроксим выводится из организма в основном почками, поэтому считается, что нарушения функции печени не оказывают влияния на фармакокинетику цефуроксима.

Применение пациентами пожилого возраста: нет необходимости в модификации дозирования.

Применение в педиатрической практике

Биорацеф показан детям от 5 лет и старше.

У младенцев (в возрасте >3 месяцев) и детей фармакокинетика цефуроксима такая же, как и взрослых. Нет данных клинических испытаний относительно применения цефуроксима аксетила у детей в возрасте до 3 месяцев. Таблетки Биорацефа нельзя измельчать, поэтому у детей, которые не могут проглотить таблетку, следует применять препарат в форме суспензии, доступной на рынке.

Способ применения

Внутрь.

Биорацеф в форме таблеток следует принимать после еды с целью обеспечения оптимального всасывания.

Таблетки, покрытые оболочкой, не следует дробить, поэтому они не подходят для применения у пациентов, которые не могут глотать таблетки целиком.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.

Установленная ранее гиперчувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

Выраженная гиперчувствительность (например, анафилактическая реакция) к любым другим бета-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

4.4. Особые предостережения и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Антибиотик следует применять с особой осторожностью у пациентов, у которых была диагностирована аллергическая реакция на пенициллины или другие бета-лактамные антибиотики, поскольку существует риск перекрестной чувствительности. Как и в случае всех бета-лактамных антибиотиков, отмечалось появление тяжелых аллергических реакций, в единичных случаях приводящих к смерти. В случае наступления тяжелой реакции гиперчувствительности следует незамедлительно прервать лечение цефуроксимом и предпринять соответствующие неотложные меры. Перед началом лечения следует выяснить, не имелись ли в прошлом у пациента тяжелые аллергические реакции на цефуроксим, другие цефалоспорины или любой другой бета-лактамный антибиотик. Следует соблюдать осторожность при назначении цефуроксима пациенту, у которого раньше отмечалась легкая или умеренная гиперчувствительность к другим бета-лактамным антибиотикам.

Реакция Яриша-Герксгеймера

Во время применения цефуроксима аксетила с целью лечения болезни Лайма (боррелиоза) может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера. Она возникает как результат действия цефуроксима на клетки бактерий *Borrelia burgdorferi*, вызывающих болезнь Лайма. Следует проинформировать пациента о том, что это частая и обычно самостоятельно проходящая реакция, являющаяся следствием применения антибиотика при болезни Лайма (см. пункт 4.8).

Чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов

Как и при лечении другими антибиотиками, применение цефуроксима аксетила может вызвать чрезмерный рост *Candida*. Длительное применение также может вызвать чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов (например, *Enterococcus* и *Clostridium difficile*), в результате чего может потребоваться прекращение лечения (см. пункт 4.8).

При применении почти всех антибактериальных препаратов отмечались случаи развития псевдомембранозного колита, связанного с применением антибактериальных препаратов. Его течение может быть от легкого до угрожающего жизни. Данный диагноз следует иметь в виду у пациентов с диареей, развившейся во время или после завершения применения цефуроксима (см. пункт 4.8). Необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения цефуроксимом, а также о начале лечения, направленного против *Clostridium difficile*. Лекарственные препараты, тормозящие перистальтику, назначать не следует (см. пункт 4.8).

Влияние на диагностические тесты

Появление положительного результата пробы Кумбса, связанного с применением цефуроксима, может приводить к неправильным результатам перекрестных проб (см. пункт 4.8).

Могут появляться ложноотрицательные результаты пробы с цианоферратами, поэтому с целью определения концентрации глюкозы в крови или сыворотке у пациентов, получающих цефуроксима аксетил, рекомендуется применять методы с использованием глюкооксидазы или гексокиназы.

Во время применения последовательной терапии необходимость изменения антибиотика на пероральную форму зависит от тяжести инфекции, клинического состояния пациента и чувствительности возбудителя. Такое изменение возможно только в случае явного улучшения клинического состояния пациента. При отсутствии клинического улучшения в течение 72 часов парентерального лечения, лечение должно быть пересмотрено. Необходимо ознакомиться с информацией о применении натриевого цефуроксима для парентерального введения перед началом последовательной терапии.

4.5. Взаимодействие с медикаментами и другие формы взаимодействий

Препараты, снижающие кислотность желудочного сока, могут уменьшать биодоступность цефуроксима аксетила по сравнению с биодоступностью натошак и могут приводить к исчезновению эффекта повышенного всасывания лекарственного препарата, принятого после еды.

Цефуроксим выводится из организма в результате процессов клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Одновременное применение пробенецида в значительной степени увеличивает максимальную концентрацию, площадь под кривой «концентрация в сыворотке – время», а также период полувыведения цефуроксима в

фазе элиминации.

Одновременное применение с пероральными антикоагулянтами может приводить к повышению международного нормализованного отношения (МНО).

4.6. Беременность и период лактации

- Беременным женщинам следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Биорацеф, особенно в первом триместре, хотя до этого времени не было установлено эмбриотоксичного и тератогенного действия. Препарат может применяться во время беременности только в случае крайней необходимости.
- Кормящим матерям не следует применять препарат, если он не является абсолютно необходимым (цефуроксим поникает в грудное молоко).

4.7. Влияние на способность управлять автомобилем и другими движущимися механизмами

Биорацеф может вызывать головокружение, необходимо проинформировать пациента о необходимости соблюдения осторожности при управлении автомобилем и другими движущимися механизмами.

4.8. Побочные действия

Побочные действия продукта обычно незначительны и преходящие.

Побочные действия были классифицированы согласно частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и паразитарные инвазии

Часто: кандидоз.

Частота неизвестна: чрезмерный рост *Clostridium difficile*.

Нарушения крови и лимфатической системы

Часто: эозинофилия.

Нечасто: положительный тест Кумбса, лейкопения (иногда тяжелая), тромбоцитопения.

Частота неизвестна: гемолитическая анемия.

Антибиотики из группы цефалоспоринов могут адсорбироваться на поверхности мембраны клеток эритроцитов и вступать в реакцию с антителами, направленными на частицы препарата. Это ведет к возникновению положительного теста Кумбса (что может иметь значение при выполнении перекрестных проб крови), а также очень редко к гемолитической анемии.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: лекарственная лихорадка, сывороточная болезнь, анафилактический шок, реакция Яриш-Герксгеймера.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота, боли в животе.

Нечасто: рвота.

Частота неизвестна: псевдомембранозный колит (как и с другими антибиотиками с широким спектром действия).

Расстройства печени и желчевыводящих путей

Часто: переходящее увеличение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ и ЛДГ).
Частота неизвестна: желтуха (преимущественно холестатическая), гепатит.

Расстройства кожи и подкожной клетчатки

Редко: сыпь.

Частота неизвестна: крапивница, мультиформная эритема, зуд, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек.

4.9. Передозировка

Передозировка может вызвать нарушения работы центральной нервной системы: энцефалопатию, судороги, кому. Симптомы передозировки могут также проявиться при назначении нескорректированной дозы пациентам с почечной недостаточностью, которым не проводилась соответствующая коррекция дозы (см. пункт 4.2. Способ применения и дозы). Для снижения концентрации цефуроксима в сыворотке необходимо выполнить гемодиализ или перитонеальный диализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противомикробные препараты для общего применения, другие бета-лактамы антибиотики.

Код АТХ: J01DC02

Механизм действия

Цефуроксима аксетил гидролизуется ферментами эстеразами в активный антибиотик цефуроксим. Цефуроксим блокирует синтез клеточных стенок бактерий вследствие соединения с пенициллин-связывающими протеинами (англ.: penicillin binding proteins – PBP). Процесс биосинтеза клеточной стенки (пептидогликана) прерывается, что приводит к лизису бактериальной клетки и ее гибели.

Механизм устойчивости

Устойчивость бактерий к цефуроксиму может возникать вследствие одного или нескольких из следующих механизмов:

- гидролиз бета-лактамазами, в том числе бета-лактамазами расширенного спектра (ESBL), а также ферментами AmpC, которые у некоторых видов аэробных грамотрицательных бактерий могут подвергаться индукции или устойчивой дерепрессии;
- сниженное сродство пенициллин-связывающих протеинов (PBP) к цефуроксиму;
- непроницаемость внешнего слоя стенки, ограничивающего доступ цефуроксима к пенициллин-связывающим протеинам у грамотрицательных бактерий;
- насосы у бактерий, активно выводящие лекарство из клетки.

Следует ожидать, что бактерии, приобретшие устойчивость к другим инъекционным цефалоспорином, будут обладать устойчивостью к цефуроксиму.

В зависимости от механизма устойчивости, бактерии, приобретшие устойчивость к пенициллинам, могут демонстрировать пониженную чувствительность или устойчивость к цефуроксиму.

Предельные концентрации цефуроксима аксетила

Представленные ниже предельные значения минимальных ингибирующих концентраций (англ.: minimum inhibitory concentration – MIC) были определены Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (англ.: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST).

Микроорганизм	Предельные концентрации (мг/л)	
	<u>Ч</u>	<u>У</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> 1, 2	≤8	>8
<i>Staphylococcus spp.</i>	³	³
<i>Streptococcus A, B, C и G</i>	⁴	⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>1
Предельные концентрации, несвязанные с видом ¹	IE ⁵	IE ⁵

¹ Предельные концентрации цефалоспоринов для *Enterobacteriaceae* учитывают все клинически значимые механизмы устойчивости (в том числе опосредованной ESBL и плазмидными AmpC). Используя вышеуказанные критерии, некоторые штаммы, продуцирующие бета-лактамазы, можно считать чувствительными или умеренно чувствительными к цефалоспорином 3 и 4 поколения и так и следует их обозначать, независимо от того, содержат ли они ESBL или нет. Во многих регионах обнаружение и определение ESBL с целью эффективного лечения инфекций носит рекомендательный или обязательный характер.

² Только неосложненные инфекции мочевых путей (цистит); см. пункт 4.1.

³ О чувствительности стафилококков к цефалоспорином судят по чувствительности к метициллину; исключения составляют цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, для которых предельные значения не установлены и которые не следует применять при инфекциях, вызванных стафилококками.

⁴ О чувствительности бета-гемолитических стрептококков группы А, В, С и G к бета-лактамам антибиотикам судят по чувствительности к пенициллину.

⁵ Недостаточно доказательств, что вид бактерий является подходящей целью лечения описанным препаратом. Может указываться MIC с комментарием, но без одновременного отнесения к группе Ч или У.

Ч = чувствительные, У = устойчивые

Микробиологическая чувствительность

Частота приобретенной устойчивости выбранных видов может изменяться в зависимости от географического местоположения и времени. Показан сбор региональной информации, касающейся устойчивости, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обратиться за советом к специалистам, особенно когда местная частота встречаемости устойчивости такова, что целесообразность применения цефуроксима аксетила сомнительна, по меньшей мере, при некоторых видах инфекций.

In vitro цефуроксим обычно действует на следующие микроорганизмы.

Виды, обычно чувствительные
<u>Аэробные грамположительные бактерии</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительный к метициллину)* <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Аэробные грамотрицательные бактерии</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Спирохеты</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Микроорганизмы, среди которых может возникнуть проблема приобретенной устойчивости
<u>Аэробные грамположительные бактерии</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Аэробные грамотрицательные бактерии</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (отличные от <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i>
<u>Анаэробные грамположительные бактерии</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Анаэробные грамотрицательные бактерии</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Микроорганизмы с природной устойчивостью
<u>Аэробные грамположительные бактерии</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Аэробные грамотрицательные бактерии</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Анаэробные грамотрицательные бактерии</u> <i>Bacteroides fragilis</i>

Другие*Chlamydia spp.**Mycoplasma spp.**Legionella spp.*

* Все *S. aureus*, устойчивые к метициллину, устойчивы также к цефуроксиму.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Абсорбция

После приема внутрь цефуроксима аксетил всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро гидролизуется в слизистой оболочке кишечника и в крови, в результате чего в циркуляцию поступает свободный цефуроксим. Всасывание лекарства происходит оптимально в случае его приема вскоре после еды.

После приема цефуроксима аксетила в форме таблеток максимальные концентрации в сыворотке (2,9 мкг/мл после дозы 125 мг, 4,4 мкг/мл после дозы 250 мг, 7,7 мкг/мл после дозы 500 мг и 13,6 мкг/мл после дозы 1000 мг) достигаются приблизительно через 2,4 часа после приема, в случае если препарат принимается вместе с едой. Скорость всасывания цефуроксима из суспензии меньше, в сравнении с таблетками, что приводит к более позднему достижению меньшей по величине максимальной концентрации в сыворотке и к уменьшению биодоступности (на 4–17%). Цефуроксима аксетил в форме суспензии для приема внутрь во время исследования у здоровых взрослых лиц не был биоэквивалентен цефуроксима аксетила в форме таблеток, поэтому нельзя его заменять, просто переводя миллиграммы в миллиграммы (см. пункт 4.2). Фармакокинетика цефуроксима является линейной во всем диапазоне дозировок в случае приема внутрь: от 125 мг до 1000 мг. При повторных приемах внутрь доз от 250 до 500 мг кумуляция доз не наступала.

Распределение

Связывание с белками составляет от 33 до 50%, в зависимости от используемой методики. После приема однократной дозы цефуроксима аксетила 500 мг в форме таблеток у 12 здоровых добровольцев кажущийся объем распределения составлял 50 л (CV%=28%). Концентрации цефуроксима, превышающие минимальные ингибирующие концентрации для повсеместно распространенных бактерий, могут достигаться в миндалинах, тканях околоносовых пазух, слизистой оболочке бронхов, костях, плевральной жидкости, суставной жидкости, суставной смазке, жидкости в брюшной полости, желчи, мокроте, стекловидном теле. В случае воспаления мозговых оболочек цефуроксим проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Цефуроксим не подвергается метаболизму.

Выведение

Период полувыведения из сыворотки составляет 1–1,5 часа. Цефуроксим выводится из организма в результате процессов клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Почечный клиренс составляет 125–148 мл/мин/1,73 м².

Особые группы пациентов

Пол

Различия в фармакокинетике цефуроксима у мужчин и женщин не наблюдались.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек при применении доз до 1 г в сутки отсутствует необходимость соблюдать особую осторожность. Почечная функция у пациентов пожилого возраста может быть снижена, в связи с чем дозу препарата у пациентов пожилого возраста следует корректировать в соответствии со степенью сохранности функции почек (см. пункт 4.2).

Дети

У детей старше 3 месяцев фармакокинетика цефуросима сходна с таковой у взрослых. Доступные данные по результатам клинических исследований, касающихся применения цефуросима аксетила у детей младше 3 месяцев, отсутствуют.

Нарушения функции почек

Безопасность и эффективность применения цефуросима аксетила у пациентов с нарушениями функции почек не определялись.

Цефуросим выводится из организма в основном почками. Поэтому, как и в случае с аналогичными антибиотиками, у пациентов со значительными нарушениями функции почек рекомендуется снижение дозы цефуросима, для того чтобы компенсировать его замедленное выведение. Цефуросим эффективно удаляется из организма во время диализа.

Нарушения функции печени

Доступные данные, касающиеся пациентов с нарушениями функции печени, отсутствуют. Цефуросим выводится из организма в основном почками, поэтому считается, что наличие нарушений функции печени не оказывают влияния на фармакокинетику цефуросима.

Фармакокинетически-фармакодинамические зависимости (PK/PD)

В отношении цефалоспоринов показано, что самым важным фармакокинетически-фармакодинамическим показателем, связанным с эффективностью *in vivo*, является выраженная в виде процента часть временного промежутка между дозами (%T), в которой концентрация несвязанного препарата остается выше минимальной ингибирующей концентрации (англ.: minimum inhibitory concentration – MIC) цефуросима для целевого вида бактерий (то есть %T>MIC).

5.3. Доклинические данные о безопасности

Исследования на животных не показали мутагенного, канцерогенного и тератогенного действия цефуросима, а также негативного воздействия на рождаемость и фертильность.

Не было выявлено влияния на рождаемость и фертильность крыс после введения суточной дозы 1 г/кг м. т., после суточной дозы 3,2 г/кг м. т. не было выявлено влияния на плод.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

карбоксиметилкрахмал натрия

кремния диоксид коллоидный

кроскармеллоза натрия

крахмал прежелатинизированный

натрия лаурилсульфат

Состав оболочки: (Opadry white 03Y28739) гипромеллоза, титана диоксид, касторовое

масло.

6.2 Несоответствия

Нет.

6.3. Срок годности

2 года

6.4. Специальные меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света и влаги месте, при температуре до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Вид и содержимое упаковки

Препарат упакован в блистеры Al/OPA/Al/PVC в картонных коробках с информацией для пациента.

Единичная упаковка содержит 10 либо 14 таблеток.

6.6. Инструкция по приготовлению и применению препарата

Нет специальных указаний, кроме описанных в пункте 4.2. Способ применения и дозы.

6.7 Условия отпуска:

Отпускается по рецепту.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

Производственное отделение в Духницах

ул. Ожаровска 28/30

05-850 Ожарув Мазовецки, Польша

**8. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, ИМЕЮЩИЙ
РАЗРЕШЕНИЕ НА ДОПУСК К ОБОРОТУ**

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

9. ДАТА ПОСЛЕДНЕГО ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

18.01.2016