

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

CODEINĂ SLAVIA 15mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fosfat de codeină hemihidrat 15 mg.

Excipient: Fiecare comprimat conține lactoza monohidrat 80mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate plate, de culoare albă, cu diametrul de 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 12 ani

Tratament simptomatic în caz de:

- tuse iritativă neproductivă la adulți;

- dureri de intensitate ușoară - moderată (obișnuit în asociere cu un analgezic antipiretic, de exemplu paracetamol sau acid acetilsalicilic);

Codeina este indicată la pacienți cu vârsta peste 12 ani pentru tratamentul durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul sau ibuprofenul (în monoterapie).

Adulți

Tratament simptomatic în:

- cazuri selecționate de diaree.

4.2 Doze și mod de administrare

Codeina trebuie utilizată în doza minimă eficace și pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Această doză poate fi administrată până la de 4 ori pe zi, la intervale de minimum 6 ore. Doza zilnică maximă de codeină nu trebuie să depășească 240 mg.

Durata tratamentului trebuie limitată la 3 zile, iar dacă nu se obține ameliorarea eficientă a durerii, pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic.

Adulți

Tratamentul diareei: doza recomandată este de 30 mg fosfat de codeină hemihidrat (1 comprimat Codeină Slavia 15 mg) de 3 – 4 ori pe zi.

Ameliorarea durerii: doza recomandată este de 30 – 60 mg fosfat de codeină hemihidrat (2 - 4 comprimate Codeină Slavia 15 mg), la interval de 6 ore până la o doză maximă de 240 mg pe zi.

Tratamentul tusei: doza recomandată este de 15 – 30 mg fosfat de codeină hemihidrat (1 - 2 comprimate Codeină Slavia 15 mg) de 3 – 4 ori pe zi.

Copii și adolescenți:

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani:

Doza de codeină recomandată la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste trebuie să fie de *cuprinsa între 30 mg și 60 mg*, la 6 ore; dacă este necesar, administrarea se poate repeta până la doza maximă de 240 mg codeină pe zi. Doza este determinată în funcție de greutatea corporală (0,5-1 mg/kg).”

Copii cu vârsta sub 12 ani:

„Codeina nu trebuie utilizată la copiii cu vârsta sub 12 ani, din cauza riscului de toxicitate la opioide, ca urmare a metabolizării variabile și imprevizibile a codeinei la morfină (vezi pct. 4.3 și 4.4).”

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, procesele de metabolizare și epurare sunt mai lente decât la adulții tineri. De aceea sunt necesare doze mai mici de codeină sau intervale mai mari între dozele administrate decât cele recomandate în mod obișnuit la adulții tineri.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Dozele trebuie ajustate în funcție de gradul insuficienței (vezi pct. 4.4).

Codeină Slavia 15 mg poate fi administrată cu un pahar cu apă și/sau alimente pentru a ameliora iritația gastrică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la codeină, la alte opioide sau la oricare dintre excipienții medicamentului;
Insuficiență respiratorie severă; hipersecreție traheo-bronșică; tuse astmatiformă sau crize de astm bronșic;

Diaree acută toxiinfecțioasă, subocluzie sau ocluzie intestinală, intervenții chirurgicale recente pe căile biliare (crește presiunea în căile biliare);

Traumatisme craniene sau alte afecțiuni cu presiune intracraniană crescută;

Copii cu vârsta sub 12 ani;

Administrarea concomitentă de agoniști sau antagoniști morfinici: nalbufină, buprenorfină, pentazocină;

Concomitent cu IMAO (inhibitori ai monoaminoxidazei) sau în interval de 14 zile de la oprirea tratamentului cu un IMAO.

-La toți copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani) la care se efectuează tonsilectomie și/sau adenoidectomie pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, din cauza unui risc crescut de apariție a unor reacții adverse grave și care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4)

-La femei care alăptează (vezi pct. 4.6)”

-La pacienți cunoscuți ca metabolizatori ultra-rapizi CYP2D6

Pct. 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Metabolismul CYP2D6

Codeina este metabolizată la morfină, metabolitul său activ, de către enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, nu se va obține un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea acest deficit. Dacă însă pacientul este un metabolizator rapid sau ultra-rapid, există un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse ale toxicității la opioide, chiar și pentru dozele prescrise uzual. Acești pacienți metabolizează rapid codeina la morfină, ceea ce determină concentrații plasmatiche de morfină mai mari decât cele preconizate.

Simptomele generale ale toxicității la opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale.

Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Afro-etiopiană	29%
Afro-americană	3,4% până la 6,5%
Asiatică	1,2% până la 2%
Caucasiană	3,6% până la 6,5%
Greacă	6,0%
Ungară	1,9%
Nord-europeană	1% până la 2%

Utilizare post-chirurgicală la copii

Au existat raportări în publicații despre faptul că administrarea post-chirurgicală a codeinei la copii, după tonsilectomie și/sau adenoidectomie efectuate pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol, inclusiv deces (vezi și pct. 4.3). Toți copiii au fost tratați cu doze de codeină aflate în intervalul de doze adecvat; cu toate acestea, s-a evidențiat că acești copii erau, fie metabolizatori ultra-rapizi, fie metabolizatori rapizi, în ceea ce privește capacitatea lor de a metaboliza codeina la morfină.”

Copii cu funcția respiratorie compromisă

Utilizarea codeinei nu este recomandată la copii care pot avea funcția respiratorie compromisă, ca în cazul tulburărilor neuromusculare, afecțiunilor cardiace sau respiratorii severe, infecțiilor tractului respirator superior sau pulmonare, politraumatismelor sau procedurilor chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității la morfină.

Codeina nu se administrează timp îndelungat, deoarece există risc de dezvoltare a dependenței. La copii, dozele de codeină mai mari de 0,3 mg/kg au potențial convulsiv; riscul deprimării respiratorii este mai mare.

La vârstnici pericolul deprimării respirației este mai mare, iar tulburările disforice (agitație, stare confuzivă, halucinații) sunt mai frecvente.

Aceste particularități sunt legate de insuficiența proceselor de metabolizare și epurare, ca și de patologia proprie vârstei înaintate (pneumopatii cronice, ateroscleroză avansată).

La pacienții cu tuse productivă, prin înlăturarea reflexului de tuse, poate favoriza retenția secrețiilor traheobronșice.

Se impune prudență la bolnavii cu limitarea funcției respiratorii, emfizem pulmonar, fibroză pulmonară, bronhopneumopatie cronică obstructivă, bronhoree, tuberculoză în stare gravă, traumatisme toracice (codeina deprimă respirația și interferează cu mecanismele compensatorii declanșate de deficitul ventilației pulmonare). La pacienții cu astm bronșic poate agrava fenomenele obstructive (favorizează bronhospasmul).

Codeina reduce peristaltismul intestinal. Opioidele analgezice trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu tulburări obstructive intestinale. Utilizarea codeinei nu este recomandată la bolnavii cu colită ulceroasă (poate produce dilatația toxică a colonului). De asemenea, trebuie evitată în caz de intervenții chirurgicale recente pe tractul gastrointestinal.

Similar altor antidiareice simptomatice, codeina administrată la pacienții cu diaree micșorează pierderea de lichide și electroliți și poate întârzia eliminarea microorganismelor în diareea infecțioasă. Tratamentul simptomatic al diareei cu codeină nu este recomandat în faza acută deoarece poate masca simptomele și semnele unei infecții cu posibile consecințe severe. Codeina nu se recomandă ca antidiareic la copii, deoarece poate determina dezechilibru hidroelectrolitic sever.

Codeina nu trebuie administrată copiilor în faza acută a unei colite (poate duce la fisurarea intestinului).

Se recomandă prudență la bolnavii cu dureri abdominale acute nediate diagnosticate (poate înlătura simptome esențiale pentru diagnostic).

Codeina favorizează contracția musculaturii netede biliare și poate determina apariția unui spasm al sfincterului Oddi ceea ce impune prudență în caz de diskinezie biliară sau litiază biliară.

Utilizarea codeinei trebuie evitată la pacienții cu pancreatită.

Opioidele analgezice trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu miastenia gravis.

Opioidele analgezice trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu boala Addison.

În caz de feocromocitom opioidele pot stimula eliberarea de catecolamine prin inducerea eliberării histaminei endogene.

Hipovolemia, cordul pulmonar cronic, infarctul miocardic acut, starea de șoc favorizează accidentele hipotensive.

Riscul convulsiv poate fi crescut când codeina se administrează la pacienți cu edem cerebral și la epileptici. Stările confuzive pot fi agravate.

Hipotiroidismul crește riscul reacțiilor toxice la codeină (întârzie eliminarea prin metabolism, favorizează deprimarea respiratorie).

Se recomandă evitarea utilizării medicamentului la bolnavii cu hipertrofie de prostată și stricturi uretrale (favorizează retenția de urină).

Deoarece codeina se metabolizează la nivel hepatic și se elimină pe cale renală, se recomandă supravegherea atentă a pacienților cu insuficiență hepatică și renală; dozele se ajustează în funcție de severitatea insuficienței (vezi pct. 6.2).

Metabolizanti ultrarapizi și intoxicația cu morfină

La aproximativ 5,5% din populația caucaziană, se pot forma cantități mai mari de metaboliți activi de codeină-morfină, chiar și la doze terapeutice, datorită unei activități mai mari a sistemului enzimatic CYP2D6 (metabolizare ultrarapidă) (vezi și pct.5.2). La un astfel de pacient a fost raportat un caz de intoxicație cu morfină la doze terapeutice de codeină. Acest fapt este important de reținut, dacă pacientul are, de asemenea, funcția renală redusă (vezi pct. 5.2). Simptomele/semnele unui supradozaj cu morfină și tratamentul în cazul în care acesta apare sunt descrise la pct. 4.9. A fost raportat, de asemenea, un caz letal de intoxicație cu morfină la un sugar expus la morfină prin alăptare, în acest caz mama fiind un metabolizator ultrarapid cărui i s-au administrat doze terapeutice de codeină (vezi și pct. 4.6).

Datorită conținutului în lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni contraindicate

- Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) - risc toxic mare. Codeina nu se administrează timp de două săptămâni după întreruperea administrării IMAO, deoarece crește riscul deprimării respiratorii și se poate produce toxicitate la nivelul SNC;

- Agoniști-antagoniști morfinici (nalbufină, buprenorfină, pentazocină): diminuarea efectului analgezic prin blocaj competitiv al receptorilor μ , cu riscul apariției unui sindrom de abinență;

Interacțiuni nerecomandate

- Hipnoticele, sedativele, tranchilizantele, antidepresivele triciclice, fenotiazinele, anestezicele generale, antihistaminicele sedative, alți derivați morfinici acționează aditiv cu codeina în privința efectului sedativ și deprimant respirator;

- Se poate produce riscul creșterii deprimării respiratorii când codeina este asociată cu alcool etilic. Asocierea cu băuturi alcoolice crește frecvența apariției fenomenelor de deprimare psihomotorie;

- Antibiotice (ciprofloxacina) – se recomandă evitarea premedicației cu opioide deoarece acestea reduc concentrația plasmatică a ciprofloxacinei;

- Naltrexona: risc de diminuare a efectului analgezic;

- Anticolinergice - risc de constipație severă, ceea ce poate duce la ileus paralytic și/sau retenție urinară.

Interacțiuni ce necesită precauții

- Asocierea codeinei cu medicamente antihipertensive crește riscul accidentelor hipotensive;

- Asocierea codeinei cu medicația expectorantă favorizează retenția secrețiilor traheobronșice;

Interacțiuni de luat în considerare

Codeina mai poate interacționa cu:

- Mexiletină – întârzierea absorbției acesteia;

- Metoclopramida, domperidona, cisaprida – contracarează efectele gastro-intestinale;

- Antiulceroase – cimetidina inhibă metabolizarea analgezicelor opioide;

- Antidiareice (loperamida, caolinul) – risc crescut de constipație severă;

- Chinidina – reducerea efectului analgezic;
- Antivirale – ritonavirul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale codeinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu se recomandă administrarea codeinei la gravide cu excepția unui tratament de scurtă durată la indicația strictă a medicului, dacă este absolut necesar, după analiza raportului risc potențial fetal/beneficiu matern. În timpul ultimelor trei luni de sarcină, utilizarea cronică a codeinei de către mamă poate determina un sindrom de abținere la nou-născut.

Este contraindicată administrarea codeinei perinatal deoarece există riscul deprimării respiratorii la nou-născut.

Codeina nu trebuie utilizată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

La dozele terapeutice obișnuite, codeina și metabolitul său activ pot fi prezenți în lapte în doze foarte mici și este puțin probabil să provoace efecte negative la sugarul alăptat. Cu toate acestea, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid CYP2D6, concentrații mai mari ale metabolitului activ, morfina, pot fi prezente în lapte și, în cazuri foarte rare, pot determina simptome de toxicitate la opioide la sugar, care pot fi letale.”

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Datorită sedării și scăderii reactivității reflexe, codeina afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este contraindicată la pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje

4.8 Reacții adverse

Următoarea convenție a fost stabilită pentru clasificarea reacțiilor adverse din punctul de vedere al frecvenței cu care apar: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$, $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$, foarte rare $< 1/10000$.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: confuzie, schimbări ale dispoziției, halucinații, coșmaruri, toleranță sau dependență.

Potențialul de dependență este relativ mic când codeina este utilizată în dozele recomandate, timp limitat. Riscul de dependență crește pentru dozele mari administrate timp îndelungat.

Înteruperea bruscă poate dezvolta sindromul de abținere. Simptomele pot include tremor, insomnie, greață, vărsături, transpirații și creșterea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a frecvenței respiratorii.

Toleranța diminuează rapid după o perioadă de abținere, astfel încât o doză tolerată anterior poate deveni letală.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: bradicardie, palpitații, hipotensiune arterială.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: somnolență, cefalee ușoară.

Mai puțin frecvente: amețelă, vertij, agitație.

Rare: convulsii, mioclonii, creșterea presiunii intracraniene.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări de vedere sau ambliopie.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, deprimare respiratorie, edem pulmonar.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: constipație, greață, vărsături.

Mai puțin frecvente: spasme la nivelul căilor biliare, xerostomie, dureri abdominale, ileus paralytic.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Mai puțin frecvente: spasme uretrale, retenție urinară.

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: prurit, urticarie.

Mai puțin frecvente: eritem facial tranzitor.

Alte reacții adverse:

Mai puțin frecvente: oboseală neobișnuită, indispoziție generală, mioză, hipotermie.

4.9 Supradozaj

Simptomul tipic al supradozajului cu codeină este deprimarea extremă a funcției respiratorii.

Simptomele sunt identice în mare măsură cu cele ale intoxicației cu morfină și se caracterizează prin somnolență extremă până la comă; ele se asociază în mare parte cu mioză, frecvent cu vărsături, cefalee, retenție urinară și retenție de fecale. Au fost raportate cianoză, hipoxie, piele rece, pierderea tonusului mușchilor scheletici și areflexie, uneori bradicardie și scăderea tensiunii arteriale; ocazional au fost raportate spasme ale vaselor de la nivel cerebral, în principal la copii.

La doze mai mari de 2 mg de codeină/kg sau în caz de apariție a simptomelor clinice, funcția respiratorie trebuie monitorizată până la dispariția semnelor. Se va pregăti efectuarea resuscitării cel puțin în primele cinci ore după ingestie, chiar dacă lipsesc semnele.

Efectul codeinei de deprimare respiratorie manifestă poate fi inhibat cu un antagonist opioid, de exemplu naloxonă (doza la adulți: 0,4 – 2 mg i.v.; la nevoie, doza poate fi repetată la fiecare 2-3 minute). Durata efectelor codeinei este mai mare decât cea a naloxonei. Dacă administrarea unei doze de 10 mg de naloxonă nu duce la rezultatul dorit, este necesară reconsiderarea diagnosticului de intoxicație cu opioide.

Dacă nu poate fi utilizată naloxona, sunt indicate măsuri simptomatice; în principal, punerea persoanei afectate într-o poziție laterală stabilă, respirație artificială și tratamentul șocului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitusive; alcaloizi de opiu și derivați.

Cod ATC: R05D A04.

Codeina este un alcaloid din opiu cu proprietăți antitusive (prin acțiune centrală), analgezice (de intensitate medie) și antidiareice. Efectul se instalează la aproximativ 2 ore de la administrarea orală și se menține 4 - 6 ore.

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi μ , cu toate că are afinitate scăzută pentru acești receptori, iar efectul analgezic este determinat de conversia la morfină. Codeina, în special în asociere cu alte analgezice, cum este paracetamolul, s-a arătat că este eficace în durerea nociceptivă acută

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, codeina și sărurile ei sunt rapid absorbite din tractul gastrointestinal.

Biodisponibilitatea codeinei este în medie de 50% (este parțial metabolizată la primul pasaj hepatic).

După administrarea unei singure doze de codeină, concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ o oră de la administrare. Concentrația plasmatică terapeutică este de aproximativ 95 ng/ml.

Distribuție

După administrare orală, volumul de distribuție este de aproximativ 3,5 l/kg.

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de până la 25%.

Timpul de înjumătățire plasmatică al codeinei este de 2,5 până la 4 ore.

Metabolizare

Codeina este metabolizată predominant în ficat unde suferă: O-demetilare pentru a forma morfina, N-demetilare pentru a forma norcodeina și conjugare parțială pentru a forma glucuroconjugată și sulfați atât ai formei libere de codeină, cât și ai metaboliților ei.

Enzima responsabilă de O-demetilarea codeinei, rezultând morfina, a fost identificată ca fiind CYP2D6 de la nivelul citocromului P450.

Viteza de metabolizare a codeinei este de 30 mg/oră.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu sistemului enzimatic CYP2D6 lent metabolizant sau ultrarapid metabolizant

Codeina este metabolizată, în principal, prin glucuroconjugare, dar printr-o cale secundară de metabolizare codeina este O-demetilată în morfină. Această etapă de metabolizare este catalizată de enzima CYP2D6. Datorită varietății lor genetice, la aproximativ 7% din populația caucaziană lipsește un sistem enzimatic CYP2D6 funcțional și sunt numiți metabolizatori lenți. Acești subiecți pot prezenta un efect mai slab datorită lipsei de formare a morfinei. Aproximativ 5,5% din populația caucaziană sunt metabolizatori ultrarapizi. Metabolizatorii ultrarapizi au una sau mai multe copii ale codului genetic al CYP2D6 și, prin urmare, au o activitate crescută a CYP2D6. Acești subiecți vor avea concentrații plasmatiche crescute de morfină și, astfel, vor avea un risc crescut de reacții adverse determinate de morfină (vezi și pct. 4.4 și 4.6). Acest fapt este chiar mai important să fie luat în considerare dacă pacientul are, de asemenea, o funcție renală deteriorată, care poate duce la o concentrație crescută a metabolitului activ, morfină-6-glucuroconjugat. Varietatea genetică a CYP2D6 poate fi determinată prin stabilirea genotipului.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic este de 10 până la 15 ml/min/kg.

86% din doza de codeină este excretată în 24 ore, predominant prin urină.

Din 86%, 40 până la 70% este codeină liberă sau conjugată, 5 până la 15% este morfină liberă sau conjugată, 10 până la 20% este norcodeină liberă sau conjugată, 4% este normorfină și 1% este hidrocodonă.

Cantități neglijabile de codeină și de metaboliți pot fi găsite în materiile fecale.

Codeina netransformată reprezintă 6 până la 8% din doza excretată în 24 ore, dar poate crește până la 10% în cazul în care pH-ul urinar scade.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date referitoare la potențialul carcinogen al codeinei. Un studiu *in vitro* a evidențiat efecte clastogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Talc

Stearat de magneziu

Povidonă K 30

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25° C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Slavia Pharm S.R.L.,
B-dul. Theodor Pallady 44C, Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

5653/2005/01

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI

Autorizare-August, 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2021