

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku posocznicy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym.
Patrz punkt 4.3.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tetraspan 100 mg/ml roztwór do infuzji

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 000 ml roztworu zawiera:

Hydroksyetylo)skrobia (HES)	100,0 g
(Stopień podstawienia:	0,42)
(Średnia masa cząsteczkowa:	130 000 Da)

Sodu chlorek	6,25 g
Potasu chlorek	0,30 g
Wapnia chlorek dwuwodny	0,37 g
Magnezu chlorek sześciowodny	0,20 g
Sodu octan trójwodny	3,27 g
Kwas L-jabłkowy	0,67 g

Stężenia elektrolitów:

Sód	140,0 mmol/l
Potas	4,0 mmol/l
Wapń	2,5 mmol/l
Magnez	1,0 mmol/l
Chlorki	118,0 mmol/l
Octany	24,0 mmol/l
L-jabłczany	5,0 mmol/l

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

pH:	5,6–6,4
Osmolarność teoretyczna:	297 mOsmol/l
Kwasowość (miareczkowanie do pH 7,4):	<2,0 mmol/l

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie krystaloidami nie jest wystarczające (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie produktów leczniczych zawierających hydroksyetyloskrobię należy ograniczyć do początkowego okresu przywracania objętości płynów śródnaczyniowych, z maksymalnym okresem podawania do 24 godzin.

Objętość roztworu na dobę i szybkość infuzji zależą od ilości utraconej krwi oraz od ilości płynów potrzebnej do zachowania lub przywrócenia parametrów hemodynamicznych.

Początkowe 10-20 ml należy podawać powoli, prowadząc ścisłą obserwację pacjenta tak, aby jak najszybciej wykryć ewentualną reakcję anafilaktyczną/ anafilaktoidalną.

Należy ograniczyć wielkość dawki zgodnie ze stopniem hemodylucji, patrz punkt 4.4 i 4.8.

Dorośli

Maksymalna objętość roztworu na dobę:

Maksymalna dawka dobowa wynosi 18 ml/kg m.c. (co odpowiada 1,8 g hydroksyetyloskrobi na kg mc).

Odpowiada to 1 260 ml produktu Tetraspan 100 mg/ml dla pacjenta ważącego 70 kg.

Maksymalna szybkość infuzji:

Maksymalna szybkość infuzji zależy od stanu klinicznego. Pacjentom w stanie ostrego wstrząsu można dopadać maksymalnie 18 ml na kg mc. na godzinę (co odpowiada 0,30 ml na kg na min lub 1,8 g hydroksyetyloskrobi na kg masy ciała na godzinę).

W sytuacjach zagrażających życiu można podać szybko 500 ml w postaci infuzji pod ciśnieniem. Patrz również punkt 4.2.

Należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę. Leczenie należy prowadzić z ciągłym monitorowaniem hemodynamiki tak, by przerwać infuzję, gdy tylko odpowiednie parametry hemodynamiczne zostaną osiągnięte. Nie wolno przekroczyć maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.4.

Dzieci

Dane dotyczące stosowania u dzieci są ograniczone, dlatego zaleca się nie stosować produktów zawierających hydroksyetyloskrobię w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania:

Podanie dożylnie.

W przypadku szybkiej infuzji pod ciśnieniem, przy użyciu plastikowego pojemnika wypełnionego powietrzem, przed rozpoczęciem infuzji należy usunąć powietrze z pojemnika i zestawu infuzyjnego w celu uniknięcia ryzyka powstania zatoru powietrznego, który może powstać w związku z infuzją.

Czas trwania leczenia zależy od czasu trwania i stopnia zaawansowania hipowolemii, wpływu stosowanego leczenia na hemodynamikę oraz stopnia hemodylucji.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- sepsa;
- oparzenia;
- zaburzenia czynności nerek lub terapia nerkozastępcza;
- krwotok wewnątrzczaszkowy lub śródmózgowy;
- pacjenci w stanie krytycznym (zwykle pacjenci przebywający na Oddziale Intensywnej Terapii);
- przewodnienie;
- obrzęk płuc;
- odwodnienie;
- hiperkaliemia;
- ciężka hipernatremia lub ciężka hiperchloremia;
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby;
- zastoinowa niewydolność serca;
- ciężkie zaburzenia krzepnięcia;
- pacjenci po przeszczepie narządów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ Tetraspan 100 mg/ml jest roztworem hiperonkotycznym, należy pamiętać, że efekt objętościowy jest większy niż objętość podanego płynu (wskutek mobilizacji płynu z przestrzeni zewnątrznaczyniowej). W związku z tym należy w szczególności rozważyć ryzyko wystąpienia hiperwolemii.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej (anafilaktycznej / anafilaktoidalnej) pacjenta należy ściśle monitorować, a infuzja powinna być prowadzona z użyciem najmniejszej dawki (patrz punkt 4.8).

Wskazanie, do leczenia uzupełniającego objętość płynów z użyciem hydroksyetyloskrobi, powinno być wnikliwie rozważone, wymaga ono monitorowania hemodynamiki w celu kontroli objętości płynów i dawki (Patrz również punkt 4.2).

Należy zawsze unikać przeciążenia płynami z powodu przedawkowania lub zbyt szybkiej infuzji. Dawka musi być dostosowana dokładnie, w szczególności u pacjentów z chorobami płuc i krążenia. Stężenia elektrolitów, równowagę płynów i czynność nerek należy ściśle monitorować. Należy odpowiednio uzupełniać elektrolity i płyny zgodnie z indywidualnymi potrzebami.

Produkty zawierające hydroksyetyloskrobię są przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub w trakcie terapii nerkozastępczej (patrz punkt 4.3). Stosowanie hydroksyetyloskrobi należy przerwać po pierwszych objawach uszkodzenia nerek. Zgłaszano zwiększone zapotrzebowanie na terapię nerkozastępczą do 90 dni po podawaniu roztworów zawierających hydroksyetyloskrobię. Zaleca się monitorowanie czynności nerek u pacjentów przez co najmniej 90 dni.

Szczególną ostrożność należy zachować podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Należy unikać ciężkiej hemodylucji wynikającej z zastosowania dużych dawek hydroksyetyloskrobi podczas leczenia pacjentów z hipowolemią.

Należy dokładnie monitorować parametry krzepnięcia krwi w przypadku wielokrotnego podawania. Przerwać stosowanie hydroksyetyloskrobi po wystąpieniu pierwszych zaburzeń krzepnięcia.

Nie jest zalecane stosowanie roztworów zawierających hydroksyetyloskrobię u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płuco-serca, ze względu na ryzyko nadmiernego krwawienia.

Należy zapewnić wystarczającą podaż płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podczas leczenia należy ściśle monitorować pacjentów w podeszłym wieku, którzy są bardziej narażeni na niewydolność serca i zaburzenia czynności nerek, w związku z czym należy uważnie dostosować dawkę w celu uniknięcia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego i nerek w wyniku hiperwolemii.

Zabiegi chirurgiczne i urazy:

Brak jest wystarczających, długookresowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz u pacjentów po urazach. Oczekiwane korzyści ze stosowania należy wnikliwie rozważyć w stosunku do wątpliwości dotyczących długookresowego bezpieczeństwa stosowania. Należy rozważyć inne dostępne sposoby leczenia.

Dzieci i młodzież:

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci, nie zaleca się stosowania produktów zawierających hydroksyetyloskrobię w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Po podaniu roztworów zawierających hydroksyetyloskrobi może wystąpić przejściowe podwyższenie aktywności alfa-amylazy. Nie należy tego interpretować jako objawu uszkodzenia trzustki (patrz punkt. 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aminoglikozydy

Działania niepożądane aminoglikozydów na nerki mogą ulec nasileniu w przypadku podawania w skojarzeniu z roztworami hydroksyetyloskrobi. Dlatego też należy unikać przedłużonego podawania obu leków jednocześnie.

Produkty lecznicze powodujące zatrzymanie potasu i sodu

Należy dokładnie rozważyć równoczesne podawanie leków, które mogą wywoływać zatrzymywanie potasu lub sodu.

Glikozydy naparstnicy

Podwyższone stężenia wapnia może zwiększyć ryzyko toksycznego wpływu glikozydów naparstnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania hydroksyetyloskrobi u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję, prowadzone z podobnymi produktami, po wielokrotnym leczeniu badanych zwierząt, wskazują na krwawienie z pochwy, embriotoksyczność i teratogenność (patrz punkt 5.3).

Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne związane ze stosowaniem hydroksyetyloskrobi mogą mieć szkodliwy wpływ na płód.

W okresie ciąży Tetraspan 100 mg/ml należy stosować wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu. Należy szczególnie zwrócić na to uwagę, jeśli rozważ się leczenie przy pomocy produktu leczniczego Tetraspan 100 mg/ml w pierwszym trymestrze ciąży.

Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia przedawkowania prowadzącego do hiperwolemii z następczą patologiczną hemodylucją i niedotlenieniem płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy hydroksyetyloskrobia przenika do mleka ludzkiego, dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego kobietom karmiącym piersią. Można rozważyć tymczasowe zaprzestanie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tetraspan 100 mg/ml nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ogólne

Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają bezpośredni związek z działaniem leczniczym roztworów skrobi oraz podawaną objętością, tj. rozcieńczeniem krwi w wyniku wypełnienia przestrzeni wewnątrznaczyniowych bez jednoczesnego podania składników krwi. Może również wystąpić rozcieńczenie czynników krzepnięcia. Obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne i mogą one wymagać natychmiastowego działania (patrz także punkt „Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne” poniżej).

	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie wartości hematokrytu i obniżenie stężenia białek osocza	rozcieńczenie czynników krzepnięcia, wydłużenie czasu krwawienia i APTT, zmniejszenie aktywności kompleksu FVIII/vWF (1) (patrz punkt. 4.4)			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					uszkodzenie wątroby
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne/ rzekomoanafilaktyczne o różnym natężeniu (patrz punkt „Reakcje	

	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne o różnym natężeniu” poniżej)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					uszkodzenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			świąd, który słabo reaguje na jakiegokolwiek leczenie (2)		
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności α-amylazy w surowicy (3)				

- (1) Działanie występuje po podaniu stosunkowo dużych objętości [hydroksyetyloskrobi](#) i może mieć wpływ na krzepnięcie krwi. Patrz punkt 4.4.
- (2) Świąd ten może wystąpić kilka tygodni po zakończeniu infuzji skrobi i może się utrzymywać przez wiele miesięcy. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego nie zostało wystarczająco zbadane dla produktu leczniczego Tetraspan 100 mg/ml.
- (3) Jest to skutek wytworzenia kompleksu amylazy z hydroksyetyloskrobią, o opóźnionej eliminacji nerkowej i pozanerkowej. Nie należy tego błędnie interpretować jako dowodu na zaburzenia trzustki.

Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne

Po podaniu hydroksyetyloskrobi mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne o różnym natężeniu, które nie zależą od dawki. Dlatego należy uważnie monitorować wszystkich pacjentów otrzymujących infuzję skrobi, w celu wykrycia reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej/rzekomoanafilaktycznej infuzję należy natychmiast przerwać i wdrożyć standardowe leczenie.

Na podstawie przeprowadzonych badań nie jest możliwe ustalenie, którzy pacjenci mogą ucierpieć w wyniku reakcji anafilaktycznej/rzekomoanafilaktycznej, jak również przebiegu oraz natężenia takiej reakcji. Nie wykazano, aby profilaktyczne stosowanie kortykosteroidów miało działanie zapobiegawcze.

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 za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu leczniczego Tetraspan 100 mg/ml może prowadzić do niezamierzonej hiperwolemii i przeciążenia układu krążenia ze znacznym spadkiem wartości hematokrytu i stężenia białek. Może być to związane z następczym zaburzeniem czynności serca i płuc (obrzęk płuc).

Leczenie

W tym przypadku należy natychmiast przerwać infuzję i rozważyć podanie leków moczopędnych. W przypadku przedawkowania, należy leczyć pacjenta objawowo i monitorować stężenie elektrolitów we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substytuty krwi i frakcje białek osocza;
kod ATC: B05A-A07

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Tetraspan 100 mg/ml jest koloidalnym środkiem zastępującym osocze, zawierającym hydroksyetyloskrobię (HES) w zrównoważonym roztworze elektrolitów. Średnia masa cząsteczek wynosi 130 000 Daltonów, a stopień podstawienia cząsteczek wynosi 0,42.

Tetraspan 100 mg/ml jest płynem hiperonkotycznym, tzn. wewnątrznaczyniowy wzrost objętości osocza jest większy niż objętość podanego płynu.

Przy podaniu izowolemicznym efekt zwiększenia objętości utrzymuje się przez co najmniej 4-9 godzin. Czas utrzymywania się efektu objętości zależy przede wszystkim od stopnia podstawienia cząsteczek oraz, w mniejszym stopniu, od średniej masy cząsteczkowej. Wewnątrznaczyniowa hydroliza polimerów hydroksyetyloskrobi powoduje ciągłe uwalnianie mniejszych cząsteczek, które z kolei są aktywne onkologicznie zanim zostaną wydalone przez nerki.

Tetraspan 100 mg/ml może obniżać hematokryt oraz lepkość osocza.

Tetraspan 100 mg/ml wywiera także korzystne działanie na mikrokrążenie, zmieniając charakterystykę przepływu krwi.

Zawartość kationów w krystaloidowej części składowej produktu Tetraspan 100 mg/ml dostosowana jest do fizjologicznych stężeń elektrolitów w osoczu. Aniony stanowią mieszaninę chlorków, octanów i jabłczanów, w celu zmniejszenia ryzyka nadmiaru chlorków we krwi i kwasicy. Dodawanie octanu i jabłczanu zamiast anionów mleczanowych ma na celu zmniejszenie ryzyka kwasicy mleczanowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne

Właściwości elektrolitów zawartych w produkcie leczniczym Tetraspan 100 mg/ml są takie same jak w normalnej fizjologii.

Wchłanianie

Ponieważ Tetraspan 100 mg/ml jest podawany dożylnie, jego biodostępność wynosi 100%.

Dystrybucja

Hydroksyetyloskrobia jest mieszaniną wielu różnych cząsteczek o różnej masie cząsteczkowej i różnym stopniu podstawienia. Jak w przypadku wszystkich koloidów, także hydroksyetyloskrobia jest tymczasowo

magazynowana głównie w komórkach w układzie fagocytów jednojądrzastych, jednakże bez toksycznego oddziaływania na wątrobę, płuca, śledzionę i węzły chłonne. Mniejsze ilości magazynowej w skórze substancji aktywnej są w dalszym ciągu wykrywalne histologicznie kilka miesięcy po podaniu. Magazynowanie to wydaje się być przyczyną świądu, który obserwowano po długotrwałym podawaniu wysokich dawek hydroksyetyloskrobi.

Hydroksyetyloskrobia nie przenika przez barierę krew-mózg. Nie wykryto istotnych stężeń hydroksyetyloskrobi w pępowinie, co wyklucza możliwość przenikania hydroksyetyloskrobi od matki do płodu

Metabolizm/eliminacja

Eliminacja zależy od stopnia podstawienia oraz w mniejszym stopniu od masy cząsteczkowej. Cząsteczki, których wymiary są mniejsze od tak zwanego progu nerkowego są wydalane poprzez filtrację kłębuszkową. Większe cząsteczki zanim zostaną wydalone przez nerki są najpierw rozkładane przez alfa-amylazę. Szybkość z jaką cząsteczki są rozkładane zmniejsza się wraz ze wzrostem stopnia podstawienia cząsteczkowego.

Po jednorazowym wlewie 1000 ml produktu leczniczego Tetraspan 100 mg/ml, klirens osocza wynosi 19 ml/min a AUC 58 mg x h/ml. Końcowy okres półtrwania w surowicy wynosi około 4-5 godzin.

Właściwości farmakokinetyczne u dzieci

Brak danych z leczenia dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono toksykologicznych badań na zwierzętach produktu Tetraspan 100 mg/ml.

Opublikowane wyniki badań toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach z wielokrotnym leczeniem hiperwolemii, przy użyciu podobnych produktów zawierających hydroksyetyloskrobię, wykazały krwawienie i rozległą histiocytozę (nagromadzenie piankopodobnych histiocyty/makrofagów) w kilku narządach wraz ze wzrostem masy wątroby, nerek i śledziony. Obserwowano infiltrację tłuszczu, wakuolizację narządów oraz podwyższone wartości AlAT i AspAT. Niektóre z tych efektów prawdopodobnie powstają w wyniku hemodylucji, zwiększonego obciążenia układu krążenia oraz pobierania i magazynowania skrobi w komórkach fagocytujących.

Obserwowano, że podobne produkty zawierające hydroksyetyloskrobię nie wykazywały genotoksyczności w standardowych badaniach.

Badania toksycznego wpływu produktów zawierających hydroksyetyloskrobię na rozmnażanie wykazały u zwierząt doświadczalnych krwawienie z pochwy i oznaki toksycznego wpływu na zarodek lub płód oraz teratogenności, związanej z wielokrotnym podawaniem. Skutki te mogą być związane z hemodylucją i mogą prowadzić do niedotlenienia i hiperwolemii u płodu. Krwawienie może być również po części bezpośrednią konsekwencją działania hydroksyetyloskrobi na krzepnięcie krwi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w nienaruszonym opakowaniu

Worki plastikowe (Ecobag):	2 lata
Plastikowe pojemniki polietylenowe (Ecoflac plus):	3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania

Infuzję należy rozpocząć natychmiast po podłączeniu pojemnika do zestawu infuzyjnego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tetraspan 100 mg/ml jest dostępny w następujących rodzajach opakowań i zawartości:

- Butelka polietylenowa (Ecoflac plus)
10 x 500 ml
- Worek plastikowy (Ecobag) wykonany z trójwarstwowej folii (warstwa wewnętrzna z polipropylenu) z zamknięciem z gumy butylowej i zewnętrznym workiem polipropylenowym.
20 x 250 ml
20 x 500 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Infuzję należy rozpocząć natychmiast po podłączeniu pojemnika do zestawu infuzyjnego.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt należy użyć niezwłocznie po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego. Niewykorzystaną zawartość należy wyrzucić.

Stosować tylko, jeśli roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, a opakowanie nie jest uszkodzone.

Nie należy ponownie podłączać częściowo zużytych pojemników.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Niemcy

Adres pocztowy:
34209 Melsungen, Niemcy

Telefon: +49 5661 71 0
Telefax: +49 5661 71 4567

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12810

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

2018-10-26