

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozatrav Free, 40 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 mikrogramów trawoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 10 mikrogramów polikwaternium-1, 7,5 mg glikolu propylenowego, 2 mg makroglicerolu hydroksystearynianu 40 (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór
Przezroczysty, bezbarwny roztwór
pH 6,3 – 7,3
osmolalność 265 – 320 mOsm/kg

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą z otwartym kątem przesączania (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka to jedna kropla produktu Rozatrav Free, zakraplana raz na dobę do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Optymalne działanie lecznicze uzyskuje się podając dawkę leku wieczorem.

Po podaniu produktu zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-lzowego lub delikatne zamknięcie powieki. Takie postępowanie może zmniejszyć układowe wchłanianie produktów leczniczych podawanych do oka i ograniczyć przez to ich ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden miejscowo działający produkt leczniczy do oczu, to każdy z produktów należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy (patrz punkt 4.5).

W przypadku pominięcia dawki, należy kontynuować leczenie podając następną dawkę w planowym czasie. Nie należy stosować dawki większej niż jedna kropla do chorego oka (oczu) jeden raz na dobę.

W przypadku zamiany innego przeciwjaskrowego produktu leczniczego na Rozatrav Free, należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć podawanie trawoprostu następnego dnia.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby i nerek

Badania dotyczące stosowania trawoprostu prowadzono u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby z nasileniem łagodnym do ciężkiego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego (klirens kreatyniny nawet 14 ml/min). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trawoprostu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, wobec czego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów do czasu uzyskania dalszych danych.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Pacjenci stosujący soczewki kontaktowe, patrz punkt 4.4.

Jeśli po zdjęciu zakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy go usunąć przed zastosowaniem produktu leczniczego. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiana koloru oka

Rozatrav Free może powodować stopniową zmianę koloru oka poprzez zwiększanie liczby melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia produktem pacjent musi być poinformowany o możliwości trwałej zmiany koloru oka. Jednostronne leczenie może spowodować trwałą różnobarwność oczu. Obecnie nie jest znany odległy wpływ stosowania produktu na melanocyty ani jego następstwa. Zmiany w zabarwieniu tęczęwki postępują powoli i mogą być niezauważalne w ciągu miesięcy i lat. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u pacjentów o mieszanym kolorze tęczęwek, tj. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym, jednak obserwowano je także u pacjentów z oczami koloru brązowego. W typowym obrazie przebarwienia, brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozchodzi się koncentrycznie w kierunku obwodowym, ale także cała tęczęwka lub jej fragmenty mogą stać się silniej zabarwione na brązowo. Po przerwaniu leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania zawartości brązowego barwnika w tęczęwce.

Zmiany wokół gałek ocznych i na powiekach

W kontrolowanych badaniach klinicznych, u 0,4% pacjentów opisywano przyciemnienie skóry wokół gałek ocznych i (lub) na powiekach, występujące w związku ze stosowaniem trawoprostu. W związku ze stosowaniem analogów prostaglandyn obserwowano zmiany wokół gałek ocznych i na powiekach, w tym pogłębienie bruzdy powiekowej.

Trawoprost może powodować stopniowe zmiany rzęs leczonego oka lub oczu; zmiany te, obserwowane u około połowy pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, obejmują: zwiększenie długości, grubości, zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm powstawania zmian dotyczących rzęs oraz ich odległe następstwa są obecnie nieznane.

W badaniach prowadzonych na małpach wykazano, że trawoprost powodował niewielkie powiększenie szpary powiekowej. Działania takiego nie obserwowano jednak w trakcie badań klinicznych i uważa się je za specyficzne gatunkowo.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem trawoprostu u chorych ze stanem zapalnym oczu, jak również w przypadkach jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym kątem przesączania, jaskry z wąskim kątem przesączania lub jaskry wrodzonej. Istnieją ograniczone dane na temat stosowania w orbitopatii tarczycowej, w jaskrze otwartego kąta przesączania u pacjentów z pseudofakią oraz w jaskrze barwnikowej lub w jaskrze w przebiegu zespołu rzekomej eksfoliacji. Należy dlatego zachować ostrożność podczas stosowania trawoprostu u pacjentów z czynnym stanem zapalnym wewnątrz oka.

Pacjenci z bezsoczewkowością

Podczas stosowania analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ zgłaszano przypadki obrzęku płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trawoprostu u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z przerwaną torebką tylną soczewki lub soczewkami przedniokomorowymi, a także u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka powstania torbielowatego obrzęku płamki.

Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej oka

U pacjentów ze znanymi skłonnościami do powstawania zapaleń tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka, trawoprost należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Kontakt ze skórą

Należy unikać kontaktu trawoprostu ze skórą, ponieważ u królików wykazano przezskórne wchłanianie trawoprostu.

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są substancjami czynnymi biologicznie, które mogą być wchłaniane przez skórę. Kobiety w ciąży lub zamierzające zajść w ciążę powinny przestrzegać odpowiednich środków ostrożności aby unikać bezpośredniego narażenia na zawartość butelki. W przypadku nieprzewidzianego kontaktu ze znaczną ilością zawartości butelki należy niezwłocznie i dokładnie oczyścić narażoną powierzchnię.

Soczewki kontaktowe

Pacjenci muszą być pouczeni o konieczności zdejmowania soczewek kontaktowych przed zakropieniem trawoprostu, a po jego zakropieniu o konieczności odczekania 15 minut przed ponownym założeniem soczewek.

Substancje pomocnicze

Rozatrav Free zawiera glikol propylenowy, który może wywoływać podrażnienie skóry. Rozatrav Free zawiera makrogol glicerolu hydroksystearynian 40, który może wywoływać reakcje skórne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Trawoprostu nie wolno stosować u kobiet, które mogą zajść w ciążę, chyba że stosują one odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Trawoprost wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży i (lub) rozwój

plodu/novorodka. Trawoprostu nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trawoprost stosowany w postaci kropli do oczu przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że trawoprost i jego metabolity przenikają do mleka. Nie zaleca się stosowania trawoprostu przez matki karmiące piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu trawoprostu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu trawoprostu na płodność w dawkach ponad 250 razy większych, niż maksymalna zalecana dawka u ludzi stosowana do oka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trawoprost nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak podobnie jak po innych kroplach do oczu, chwilowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po zakropleniu produktu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługiwanie maszyn musi poczekać do momentu powrotu ostrości widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych trawoprostu w postaci kropli do oczu, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były przekrwienie gałki ocznej oraz nadmierne zabarwienie tęczówki, występujące u odpowiednio około 20% i 6% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej klasyfikowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości. Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu trawoprostu w postaci kropli do oczu do obrotu.

Klasyfikacja Organów i Narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	opryszczka pospolita, opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość, alergja sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	depresja, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia pola widzenia
Zaburzenia oka	Rzadko	zaburzenia smaku
	Bardzo często	przekrwienie gałki ocznej
	Często	nadmierne zabarwienie tęczówki, ból oka, uczucie dyskomfortu w oku, suchość oka, świąd oka, podrażnienie oka
	Niezbyt często	nadżerki rogówki, zapalenie błony

		naczyniowej, zapalenie tęczówki, zapalenie komory przedniej oka, zapalenie rogówki, punkcikowate zapalenie rogówki, światłowstręt, wydzielina z oka, zapalenie powiek, zaczerwienienie powiek, obrzęk okołoczołowy, świąd powiek, zmniejszenie ostrości widzenia, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, wywinięcie powiek, zaćma, strupki na brzegach powiek, nadmierny wzrost rzęs, przebarwienie rzęs, astenopia
	Rzadko	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowatego, zapalenie oka, fotopsja, wyprysk na powiekach, obrzęk spojówek, widzenie efektu halo, grudki na spojówkach, niedoczulica oka, zapalenie gruczołów tarczkowych, zabarwienie komory przedniej, nadmierne rozszerzenie źrenic, pogrubienie rzęs
	Nieznana	obrzęk plamki, zapadnięcie gałek ocznych
Zaburzenia ucha i błędnika	Nieznana	zawroty głowy, szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca
	Rzadko	zaburzenia rytmu serca, zwolnienie akcji serca
	Nieznana	ból w klatce piersiowej, bradykardia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, niedociśnienie, nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	duszność, astma, zatkanie nosa, podrażnienie gardła
	Rzadko	zaburzenia dróg oddechowych, ból gardła i krtani, kaszel, dysfonia
	Nieznana	zaostrenie astmy
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	nawrót choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia żołądka i jelit, zaparcie, suchość w ustach
	Nieznana	biegunka, ból brzucha, mdłości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	nadmierne zabarwienie skóry (w okolicy oczu), przebarwienie skóry, nieprawidłowy wygląd włosów, nadmierne owłosienie
	Rzadko	alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, rumień, wysypka, zmiany zabarwienia włosów, utrata brwi lub rzęs
	Nieznana	świąd, nieprawidłowy wzrost włosów
Zaburzenia mięśniowo-	Rzadko	bóle mięśniowo-szkieletowe

szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	dyzuria, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	astenia
Badania diagnostyczne	Nieznana	zwiększenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego

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, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przypadków przedawkowania. Nie wydaje się by przedawkowanie miejscowe było możliwe lub mogło wiązać się z działaniami toksycznymi. Miejscowo przedawkowany trawoprost można wypłukać z oka (oczu) letnią wodą. W przypadku podejrzenia przyjęcia produktu drogą doustną leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne - leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę – analogi prostaglandyn, kod ATC: S01E E04

Mechanizm działania

Trawoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$, jest wysoce selektywnym, pełnym agonistą o wysokim powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP; obniża on ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez beleczkowanie kąta przesączania i przez drogi naczyniówkowo-twardówkowe. U człowieka, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego rozpoczyna się po około 2 godzinach od zakroplenia, a najsilniejsze działanie występuje po 12 godzinach. Znaczne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może utrzymywać się przez ponad 24 godziny po zastosowaniu pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, których leczono trawoprostem w postaci kropli do oczu (konserwowanym polikwaternium) podawanym raz na dobę wieczorem, wykazywano zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego o 8 do 9 mmHg (o około 33%) w stosunku do wartości wyjściowych wynoszących od 24 do 26 mmHg. Zgromadzone w badaniach klinicznych dane na temat stosowania trawoprostu jako leku dodanego do terapii 0,5% roztworem tymololu oraz ograniczone dane na temat jego stosowania z 0,2% roztworem brymonidyny, wykazały działanie addycyjne trawoprostu z tymi lekami przeciwjaskrowymi. Nie są dostępne dane kliniczne na temat stosowania w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Wtórne działania farmakologiczne

Trawoprost znacząco zwiększał przepływ krwi w tarczy nerwu wzrokowego u królików po 7 dniach podawania miejscowego do oka (1,4 mikrograma, jeden raz na dobę). W badaniach prowadzonych na hodowlach tkankowych ludzkich komórek rogówki oraz po podaniu miejscowym do oka u królików trawoprost w postaci kropli do oczu konserwowany polikwaternium-1 wykazywał minimalne powierzchniowe działanie toksyczne na powierzchnię oka w porównaniu z kroplami do oczu konserwowanymi chlorkiem benzalkoniowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trawoprost jest estrowym prolekiem. Jest on wchłaniany przez rogówkę, w której ester izopropylowy ulega hydrolizie do czynnego wolnego kwasu. W badaniach na królikach wykazano, że stężenia maksymalne 20 ng/g wolnego kwasu w cieczy wodnistej występowały po upływie jednej do dwóch godzin po miejscowym podaniu trawoprostu. Stężenia w cieczy wodnistej zmniejszały się przy okresie półtrwania wynoszącym około 1,5 godziny.

Dystrybucja

Po miejscowym podaniu do oka trawoprostu zdrowym ochotnikom wykazano małą ekspozycję układową na czynny wolny kwas. Maksymalne stężenia wolnego kwasu w osoczu, wynoszące 25 pg/ml lub mniej, występowały między 10. a 30. minutą od podania leku. Następnie przed upływem 1 godziny od podania, stężenia w osoczu szybko obniżały się poniżej granicy oznaczalności ilościowej 10 pg/ml. Ze względu na małe stężenia w osoczu oraz szybką eliminację po podaniu miejscowym, nie można było określić okresu półtrwania w fazie eliminacji czynnego wolnego kwasu u człowieka.

Metabolizm

Metabolizm jest główną drogą eliminacji zarówno trawoprostu jak i czynnego wolnego kwasu. Układowe szlaki metaboliczne trawoprostu są takie same jak szlaki metaboliczne endogennej prostaglandyny $F_{2\alpha}$, charakteryzujące się redukcją wiązania podwójnego w położeniu 13-14, utlenianiem grupy 15-hydroksylowej i β -oksydacyjnym stopniowym skracaniem górnego łańcucha bocznego.

Eliminacja

Trawoprost w postaci wolnego kwasu i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Trawoprost badano u pacjentów z łagodnym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów z łagodnym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny zmniejszony nawet do 14 ml/min). Nie ma potrzeby wprowadzania zmian dawkowania produktu u tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksycznego wpływu na narząd wzroku u małp wykazano, że podawanie trawoprostu w dawce 0,45 mikrograma dwa razy na dobę powodowało powiększenie szpary powiekowej. U małp miejscowe podanie trawoprostu w stężeniach do 0,012% do prawego oka dwa razy na dobę przez jeden rok nie spowodowało toksyczności układowej.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzono na szczurach, myszach i królikach, z zastosowaniem układowej drogi podawania. Obserwowane zmiany wiązały się z aktywnością agonisty receptora FP w macicy i objawiały się wczesną umieralnością płodów, poimplantacyjną utratą zarodków, toksycznym działaniem na płód. Podawanie układowe trawoprostu w okresie organogenezy ciężarnym samicom szczurów w dawkach ponad 200 razy większych od dawek klinicznych, powodowało zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych. U ciężarnych samic szczurów otrzymujących ^3H -trawoprost, niewielki poziom radioaktywności oznaczano w płynie owodniowym i w tkankach płodu. Badania wpływu na reprodukcję i rozwój wykazały silny wpływ trawoprostu na utratę płodów, którą obserwowano z dużą częstością u szczurów i myszy (odpowiednio przy stężeniach w osoczu 180 pg/ml i 30 pg/ml) przy ekspozycji od 1,2 do 6 razy większej od narażenia klinicznego (do 25 pg/ml).

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polikwaternium-1
Makrogoglicerolu hydroksystearynian 40
Glikol propylenowy (E1520)
Sodu chlorek
Kwas borowy (E284)
Mannitol (E421)
Woda oczyszczona
Sodu wodorotlenek (E524) i (lub) kwas solny (E507) (do ustalenia właściwego pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.
Specjalne badania interakcji *in vitro* prowadzono z trawoprostem i produktami leczniczymi zawierającymi tiomersal. Nie zaobserwowano powstawania osadu.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym

Wielkości opakowań:
1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Sp. z o.o.
Pieńków 149,
05-152 Czosnów

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

12.11.2015

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

22.06.2017