

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l , roztwór do dializy otrzewnowej
balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l , roztwór do dializy otrzewnowej
balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l , roztwór do dializy otrzewnowej
balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l , roztwór do dializy otrzewnowej
balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l , roztwór do dializy otrzewnowej
balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l , roztwór do dializy otrzewnowej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l dostarczany jest w workach dwukomorowych. W jednej komorze zawarty jest zasadowy roztwór mleczanu, w drugiej kwaśny roztwór elektrolitów i glukozy. Wymieszanie obu roztworów poprzez otwarcie spawu między komorami daje obojętny, gotowy do użycia roztwór.

PRZED ODTWORZENIEM

1 litr kwaśnego roztworu glukozy i elektrolitów zawiera:

	balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l
Wapnia chlorek dwuwodny	0,3675 g	0,3675 g	0,3675 g	0,5145 g	0,5145 g	0,5145 g
Sodu chlorek	11,279 g	11,279 g	11,279 g	11,279 g	11,279 g	11,279 g
Magnezu chlorek sześciowodny	0,2033 g	0,2033 g	0,2033 g	0,2033 g	0,2033 g	0,2033 g
Glukoza jednowodna (glukoza bezwodna)	33,0 g (30,0 g)	50,0 g (45,46 g)	93,5 g (85,0 g)	33,0 g (30,0 g)	50,0 g (45,46 g)	93,5 g (85,0 g)

1 litr zasadowego roztworu mleczanu zawiera:

Sodu (S)-mleczanu roztwór 15,69 g
[sodu (S)-mleczan 7,85 g]

PO ODTWORZENIU

1 litr obojętnego gotowego do użycia roztworu zawiera:

	balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l
Wapnia chlorek dwuwodny	0,1838 g	0,1838 g	0,1838 g	0,2573 g	0,2573 g	0,2573 g
Sodu chlorek	5,640 g	5,640 g	5,640 g	5,640 g	5,640 g	5,640 g
Sodu (S)-mleczanu roztwór (sodu (S)-mleczan)	7,85 g (3,925 g)	7,85 g (3,925 g)	7,85 g (3,925 g)	7,85 g (3,925 g)	7,85 g (3,925 g)	7,85 g (3,925 g)
Magnezu chlorek sześciowodny	0,1017 g	0,1017 g	0,1017 g	0,1017 g	0,1017 g	0,1017 g
Glukoza jednowodna (glukoza bezwodna)	16,5 g (15,0 g)	25,0 g (22,73 g)	46,75 g (42,5 g)	16,5 g (15,0 g)	25,0 g (22,73 g)	46,75 g (42,5 g)

	balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l
Ca ²⁺	1,25 mmol	1,25 mmol	1,25 mmol	1,75 mmol	1,75 mmol	1,75 mmol
Na ⁺	134 mmol	134 mmol	134 mmol	134 mmol	134 mmol	134 mmol
Mg ²⁺	0,5 mmol	0,5 mmol	0,5 mmol	0,5 mmol	0,5 mmol	0,5 mmol
Cl ⁻	100,5 mmol	100,5 mmol	100,5 mmol	101,5 mmol	101,5 mmol	101,5 mmol
(S)-mleczan	35 mmol	35 mmol	35 mmol	35 mmol	35 mmol	35 mmol
Glukoza	83,2 mmol	126,1 mmol	235,8 mmol	83,2 mmol	126,1 mmol	235,8 mmol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do dializy otrzewnowej

Dwukomorowy worek zawierający przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny

W roztworze gotowym do użycia:

	balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l
Osmolarność teoretyczna	356 mOsm/l	399 mOsm/l	509 mOsm/l	358 mOsm/l	401 mOsm/l	511 mOsm/l
pH ≈	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Schyłkowa (niewyrównana) przewlekła niewydolność nerek o różnej etiologii, która może być leczona dializą otrzewnową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ten roztwór jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dootrzewnowego.

Rodzaj terapii (typ terapii), częstość podawania, czas zalegania oraz objętość wymiany ustala lekarz prowadzący.

Ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO)

Dorośli:

O ile nie przepisano inaczej, stosuje się 2000 ml roztworu na jedną wymianę, cztery razy na dobę.

Po okresie zalegania od 2 do 10 godzin, roztwór zostaje zdrenowany.

Dawkowanie, objętość wymiany i liczbę wymian należy dostosować indywidualnie.

Jeśli na początku leczenia dializą otrzewnową u pacjenta wystąpi rozpierający ból, to objętość poszczególnych wymian powinna być przejściowo zmniejszona do 500-1500 ml.

U pacjentów o dużej masie ciała, a także przy braku resztkowej czynności nerek, konieczne jest zwiększenie objętości roztworu do dializy. U tych pacjentów oraz u pacjentów dobrze tolerujących większą objętość płynu, objętość można zwiększyć do 2500-3000 ml roztworu na jedną wymianę.

Dzieci i młodzież:

U dzieci objętość roztworu na jedną wymianę powinna być przepisywana odpowiednio do wieku i pola powierzchni ciała.

W początkowym przepisie objętość na jedną wymianę powinna wynosić 600 – 800 ml/m² pola powierzchni ciała, przy 4 (czasami 3 lub 5) wymianach w ciągu doby. Może ona być zwiększona do 1000 – 1200 ml/m² pola powierzchni ciała w zależności od tolerancji, wieku i resztkowej funkcji nerek.

Automatyczna dializa otrzewnowa (ADO)

Jeśli aparat (cykler *sleep•safe* lub cykler PD-NIGHT) jest używany do przerywanej lub ciągłej cyklicznej dializy otrzewnowej zaleca się stosowanie większych worków zapewniających więcej niż jedną wymianę roztworu. Cykler wykonuje wymiany roztworu zgodnie z zapisanym w nim przepisem lekarza.

Dorośli:

Typowo pacjenci są poddawani leczeniu za pomocą cyklera przez 8 – 10 godzin w ciągu nocy. Objętości zalegania wynoszą od 1500 do 3000 ml a liczba cykli zwykle waha się od 3 do 10 w ciągu nocy. Typowa ilość użytego płynu zawiera się między 10 a 18 l, ale może wynosić także od 6 do 30 l. Nocna terapia za pomocą cyklera jest zwykle łączona z 1 lub 2 wymianami w ciągu dnia.

Dzieci i młodzież:

Objętość na jedną wymianę powinna wynosić 800-1000 ml/m² pola powierzchni ciała, przy 5 – 10 wymianach w ciągu doby. Może ona być zwiększona do 1400 ml/m² pola powierzchni ciała w zależności od tolerancji, wieku i resztkowej funkcji nerek.

Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Roztwór do dializy otrzewnowej o dużym stężeniu glukozy (2,3% lub 4,25%) stosowany jest w przypadku, gdy masa ciała jest większa niż pożądana „sucha” masa ciała. Im większe stężenie glukozy w roztworze do dializy otrzewnowej, tym większy ubytek płynów z organizmu. Takie roztwory powinny być używane ze szczególną ostrożnością, aby chronić błonę otrzewnową, zapobiegać odwodnieniu i ograniczać obciążenie glukozą.

Dializa otrzewnowa jest leczeniem długotrwałym, polegającym na powtarzaniu pojedynczych wymian roztworów w ten sam sposób.

balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l
balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l zawiera 15 g glukozy w 1000 ml roztworu.	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l zawiera 22,73 g glukozy w 1000 ml roztworu.	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l zawiera 42,5 g glukozy w 1000 ml roztworu.

Sposób postępowania i okres stosowania

Przed samodzielnym wykonywaniem zabiegów dializy otrzewnowej w domu, pacjent powinien zostać odpowiednio przeszkolony, musi sam wykonywać tę procedurę i wykazać biegłość w tym zakresie. Szkolenie powinno być prowadzone przez wykwalifikowany personel medyczny. Lekarz prowadzący musi być pewny, że pacjent w wystarczającym stopniu opanował technikę zabiegu, zanim zezwoli mu wykonywać dializę otrzewnową w domu.

W przypadku jakichkolwiek trudności lub wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Dializa otrzewnowa, z zastosowaniem przepisanych dawek, powinna być wykonywana codziennie i kontynuowana tak długo, jak długo wskazana jest terapia nerkozastępcza.

Ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO): worek stay•safe

Worek jest najpierw ogrzewany do temperatury ciała. Szczegóły, patrz punkt 6.6.

Odpowiednia dawka podawana jest do jamy otrzewnowej w ciągu 5 – 20 minut, za pomocą cewnika otrzewnowego. W zależności od zaleceń lekarza, odpowiednia dawka roztworu powinna pozostać w jamie brzusznej przez okres od 2 do 10 godzin (czas równoważenia otrzewnowego), a następnie zostać zdrenowana.

Automatyczna dializa otrzewnowa (ADO): worek sleep•safe

Łączniki (końcówki) przepisanych worków *sleep•safe* z roztworem są umieszczane w wolnych rowkach tacy ładowania, a następnie automatycznie łączone przez cykler z zestawem drenów *sleep•safe*. Cykler przeprowadza kontrolę kodów paskowych worków z roztworem i generuje alarm,

jeśli worki nie są zgodne z przepisem dializy, zapisanym w cyklerze. Po tej kontroli zestaw drenów może być połączony z drenem łączącym pacjenta i zabieg może się rozpocząć. Roztwór *sleep•safe* jest automatycznie podgrzewany przez cykler *sleep•safe* do temperatury ciała, w czasie wpływu do jamy brzusznej. Dobór czasów zalegania i stężeń glukozy dokonywany jest zgodnie z przepisem lekarza, zapisanym w cyklerze (szczegółowe informacje, patrz instrukcja obsługi cyklera *sleep•safe*).

Automatyczna dializa otrzewnowa (ADO): worek Safe•Lock

Łączniki (końcówki) przepisanych worków Safe•Lock z roztworem są łączone ręcznie z zestawem drenów cyklera PD-NIGHT. Jeden worek z roztworem Safe•Lock umieszcza się na płycie podgrzewacza cyklera w celu podgrzania całego roztworu, który podczas zabiegu zostanie podany do jamy brzusznej pacjenta. Dobór czasów zalegania i stężeń glukozy dokonywany jest zgodnie z przepisem lekarza, zapisanym w cyklerze (szczegółowe informacje, patrz instrukcja obsługi cyklera PD-NIGHT).

balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l	balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l
W zależności od wymaganego ciśnienia osmotycznego, roztwór balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l może być stosowany naprzemiennie z innymi roztworami do dializy otrzewnowej, o wyższej zawartości glukozy (czyli o większej osmolarności).	W zależności od wymaganego ciśnienia osmotycznego, roztwór balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l można stosować naprzemiennie z innymi roztworami do dializy otrzewnowej o mniejszej lub większej zawartości glukozy (czyli o mniejszej lub większej osmolarności).	W zależności od wymaganego ciśnienia osmotycznego, roztwór balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l można stosować naprzemiennie z innymi roztworami do dializy otrzewnowej o mniejszej zawartości glukozy (czyli o mniejszej osmolarności).

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania dla tego określonego roztworu do dializy otrzewnowej:

balance 1,5%/2,3% z 1,5%/2,3% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l	balance 1,5%/2,3% z 1,5%/2,3% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l	balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l
Roztworu balance 1,5%/2,3% z 1,5%/2,3% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l nie wolno stosować u pacjentów z kwasicą mleczanową, znaczną hipokaliemią i znaczną hipokalcemią.	Roztworu balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l nie wolno stosować u pacjentów z kwasicą mleczanową, znaczną hipokaliemią, znaczną hipokalcemią, hipowolemią lub niskim ciśnieniem tętniczym.	Roztworu balance 1,5%/2,3% z 1,5%/2,3% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l nie wolno stosować u pacjentów z kwasicą mleczanową, znaczną hipokaliemią i znaczną hiperkalcemią.	Roztworu balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l nie wolno stosować u pacjentów z kwasicą mleczanową, znaczną hipokaliemią, znaczną hiperkalcemią, hipowolemią lub niskim ciśnieniem tętniczym.

Przeciwwskazania ogólne dla dializy otrzewnowej:

Zabiegowi dializy otrzewnowej nie wolno poddawać pacjentów w następujących przypadkach:
- niedawno przebyte operacje lub urazy jamy brzusznej, wcześniej przebyte operacje jamy brzusznej z pozostawieniem zrostów, ciężkie oparzenia powłok brzusznych, perforacja jelit,

- rozległe stany zapalne skóry powłok brzucha (*dermatitis*),
- choroby zapalne jelit (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenia jelita grubego, zapalenia uchyłka),
- zapalenie otrzewnej,
- wewnętrzna lub zewnętrzna przetoka brzuszna,
- pępkowa, pachwinowa lub inna przepuklina brzuszna,
- guzy jamy brzusznej,
- niedrożność jelita,
- choroby płuc (zwłaszcza zapalenie płuc),
- sepsa,
- skrajna hiperlipidemia,
- w rzadkich przypadkach mocznicy, której nie można opanować stosowaniem dializy otrzewnowej,
- wyniszczenie oraz znaczna utrata masy ciała, zwłaszcza w przypadkach, gdy nie można zapewnić odpowiedniego spożycia białka,
- u pacjentów, którzy z powodów fizycznych lub umysłowych są niezdolni do wykonania dializy otrzewnowej zgodnie z instrukcją lekarza.

Jeśli podczas dializy otrzewnowej rozwinie się którekolwiek z wyżej wymienionych zaburzeń, decyzja o dalszym postępowaniu będzie należeć do lekarza prowadzącego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Roztworu do dializy otrzewnowej nie wolno stosować do infuzji dożylnych.

Roztwór można stosować tylko po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka w następujących przypadkach:

balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l

- pacjenci z nadczynnością przytarczyc: terapia powinna obejmować podawanie zawierających wapń środków wiążących fosforany i/lub witaminy D, aby zapewnić adekwatną podaż wapnia drogą jelitową.
- hipokalcemia: konieczne może być zastosowanie czasowe lub stałe płynu do dializy otrzewnowej z wyższym stężeniem wapnia, jeśli nie jest możliwe dostarczenie odpowiedniej ilości wapnia drogą jelitową, za pomocą zawierających wapń środków wiążących fosforany i (lub) witaminy D.

balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l

- hiperkalcemia, np. wynikająca z podawania zawierających wapń środków wiążących fosforany i (lub) witaminy D (należy rozważyć okresowe lub stałe zastosowanie roztworu do dializy otrzewnowej o niższym stężeniu wapnia).

balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l

- utrata elektrolitów spowodowana przez wymioty i (lub) biegunkę (konieczne może być czasowe zastosowanie roztworu do dializy otrzewnowej zawierającego potas).
- pacjenci leczeni glikozydami naparstnicy; konieczne jest systematyczne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5). Znaczna hipokaliemia może wymagać zastosowania roztworu do dializy zawierającego potas, łącznie z odpowiednimi zaleceniami dietetycznymi.
- pacjenci z nerkami dużymi wielotorbielowatymi .

W czasie dializy otrzewnowej dochodzi do utraty białek, aminokwasów i witamin rozpuszczalnych w wodzie. Aby zapobiec niedoborom, należy zapewnić właściwą dietę lub uzupełnianie.

Charakterystyka przenikania przez błonę otrzewnową może ulec zmianie w trakcie długotrwałego leczenia dializami otrzewnowymi, co objawia się pierwotnie utratą zdolności ultrafiltracji. W ciężkich przypadkach należy zaprzestać leczenia dializami otrzewnowymi i wdrożyć hemodializę.

Zaleca się systematyczne monitorowanie następujących parametrów:

- masa ciała, w celu wczesnego rozpoznania przewodnienia lub odwodnienia,
- stężenie sodu, potasu, wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy, równowaga kwasowo-zasadowa, gazy krwi i białka krwi,
- stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy,
- parathormon oraz inne wskaźniki metabolizmu tkanki kostnej,
- cukier we krwi,
- resztkowa czynność nerek, w celu dostosowania dializy otrzewnowej.

Należy sprawdzać przezroczystość i objętość zdrenowanego dializatu. Zmętnienie dializatu i (lub) ból brzucha wskazują na zapalenie otrzewnej.

Otorbiające stwardnienie otrzewnej uważa się za znane, rzadkie powikłanie leczenia dializą otrzewnową, które nieczęsto może prowadzić do zgonu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, przed decyzją o rozpoczęciu dializy otrzewnowej, należy wziąć pod uwagę większą częstość występowania przepuklin.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Użycie tego roztworu do dializy otrzewnowej może powodować utratę skuteczności innych produktów leczniczych, jeśli ulegają one dializie przez błonę otrzewnową. Konieczne może być dostosowanie dawki.

Znaczne zmniejszenie stężenia potasu w surowicy może zwiększać częstość reakcji niepożądanych związanych z glikozydami naparstnicy. Konieczne jest szczególnie staranne monitorowanie stężenia potasu w surowicy podczas równoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy (patrz część 4.4).

Zastosowanie leków moczopędnych może wspomóc resztkową czynność nerek, jednak może również powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej.

U pacjentów chorych na cukrzycę należy dostosować dobową dawkę insuliny lub doustnych leków obniżających stężenie glukozy we krwi, aby skompensować zwiększone dostawy glukozy.

balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych zawierających wapń lub witaminę D może powodować hiperkalcemię.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych, dotyczących stosowania roztworów *balance* u kobiet w ciąży lub liczba takich danych jest ograniczona. Brak jest danych z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Zastosowanie dializy otrzewnowej jako możliwej terapii pod koniec ciąży powinno być oparte na ocenie korzyści oraz potencjalnego ryzyka i powikłań dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Składniki produktu leczniczego *balance* przenikają do mleka kobiecego. Przy stosowaniu odpowiedniej terapii nie są spodziewane działania niepożądane u dziecka.

Można rozważyć czasowe przerwanie karmienia piersią, na podstawie porównania korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych na temat możliwego wpływu na płodność.
Przy odpowiednim stosowaniu nie spodziewa się wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Balanced 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukożą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Balanced 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukożą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l jest roztworem elektrolitów o składzie podobnym do występującego we krwi. Ma także odczyn obojętny, o wartości pH zbliżonej do fizjologicznej.
Możliwe działania niepożądane mogą wynikać z techniki dializy otrzewnowej albo mogą być wywołane przez roztwór do dializy otrzewnowej.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane na podstawie raportowanej częstości ich występowania, zgodnie z poniższą tabelą:

Bardzo często:	($\geq 1/10$)
Często:	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często:	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko:	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko:	($< 1/10\ 000$)
Częstość nieznana:	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Możliwe działania niepożądane roztworu do dializy otrzewnowej:

Zaburzenia endokrynologiczne

balanced 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukożą i wapniem 1,25 mmol/l

- Wtórna nadczynność przytarczyc z możliwymi zaburzeniami metabolizmu kostnego (częstość nieznana)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Zwiększone stężenie glukozy we krwi (często)
- Hiperlipidemia (często)
- Zwiększenie masy ciała związane z ciągłym wchłanianiem glukozy z roztworu do dializy otrzewnowej (często)

Zaburzenia sera i zaburzenia naczyniowe

- Tachykardia (niezbyt często)
- Niedociśnienie tętnicze (niezbyt często)
- Nadciśnienie tętnicze (niezbyt często)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Dusznosc (niezbyt często)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

balanced 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukożą i wapniem 1,25 mmol/l

- Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, np. hipokaliemia (bardzo często)

- Hipokalcemia (niezbyt często)
- balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l
- Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, np. hipokaliemia (bardzo często)
 - Hiperkalcemia w połączeniu ze zwiększonym przyjmowaniem wapnia, np. wskutek podawania zawierających wapń środków wiążących fosforany (często)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Zawroty głowy (niezbyt często)
- Obrzęki (niezbyt często)
- Zaburzenia równowagi płynów (niezbyt często), na co wskazuje nagłe zmniejszenie (odwodnienie) lub zwiększenie masy ciała (przewodnienie). Znaczne odwodnienie może wystąpić, gdy stosuje się roztwory o wyższym stężeniu glukozy.

Możliwe działania uboczne związane z techniką leczenia:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- Zapalenie otrzewnej (bardzo często), na które wskazuje zmętnienie dializatu. Później może wystąpić ból brzucha, gorączka i ogólnie złe samopoczucie lub, w bardzo rzadkich przypadkach, sepsa. Pacjent niezwłocznie powinien zgłosić się do lekarza. Worek z mętym dializatem należy zamknąć jałowym kapturkiem i zbadać w nim obecność mikroorganizmów oraz liczbę krwinek białych.
- Zakażenia skóry w miejscu ujścia cewnika lub zakażenie kanału cewnika (bardzo często)
W przypadku zakażenia skóry w miejscu ujścia cewnika lub zakażenia kanału cewnika, należy jak najszybciej skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Sepsa (bardzo rzadko)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Ból barków (często)
- Duszność spowodowana uniesieniem przepony (częstość nieznana)

Zaburzenia żołądka i jelit

- Przepuklina (bardzo często)
- Rozdęcie jamy brzusznej i uczucie pełności (często)
- Biegunka (niezbyt często)
- Zaparcia (niezbyt często)
- Otorbiające stwardnienie otrzewnej (częstość nieznana)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Zaczerwienienie, obrzęk, wysięk, strupy i bolesność w miejscu ujścia cewnika (bardzo często)
- Zaburzenia wpływu i wypływu płynu dializacyjnego (często)
- Ogólnie złe samopoczucie (częstość nieznana)

Zgłaszanie podejrzenia działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanym działaniom niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano nagłych wypadków związanych z przedawkowaniem.

Nadmierną ilość wprowadzonego do jamy otrzewnowej roztworu dializacyjnego można łatwo zdrenować do pustego worka.

W przypadku zbyt częstych wymian, nastąpić może odwodnienie i (lub) zaburzenia gospodarki elektrolitowej, co wymaga natychmiastowej interwencji medycznej. Jeżeli zapomniano wykonać wymianę, należy skontaktować się z lekarzem ośrodka dializy.

Niewłaściwe stosowanie wymian może prowadzić do przewodnienia lub odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych.

Najbardziej prawdopodobnym następstwem przedawkowania roztworu balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l jest odwodnienie. Zbyt mała dawka, przerwanie lub zaprzestanie leczenia może prowadzić do zagrażającego życiu przewodnienia z obwodowymi obrzękami i dekompensacją krążenia i (lub) innych objawów mocznicy, które są groźne dla życia.

Stosuje się ogólnie przyjęte zasady medycyny ratunkowej i intensywnej opieki. Pacjent może wymagać leczenia hemodializą z nagłych wskazań.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: roztwory do dializy otrzewnowej, roztwory hipertoniczne

Kod ATC: B05D B

Roztwór balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l jest roztworem elektrolitów buforowanym mleczanem, zawierającym glukozę, przeznaczonym do stosowania dootrzewnowego w leczeniu krańcowej niewydolności nerek o różnej etiologii, za pomocą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO).

Ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO) polega na niemal ciągłej obecności najczęściej 2 litrów roztworu dializacyjnego w jamie otrzewnowej. Ten roztwór dializacyjny zastępuje się świeżym roztworem trzy do pięciu razy na dobę.

Technika dializy otrzewnowej opiera się na wykorzystaniu błony otrzewnowej jako półprzepuszczalnej błony umożliwiającej wymianę substancji rozpuszczonych oraz wody pomiędzy krwią i roztworem dializacyjnym, dzięki dyfuzji i konwekcji, zgodnie z właściwościami fizykochemicznymi.

Zawartość elektrolitów w roztworze jest zasadniczo taka sama jak w fizjologicznej surowicy, skład został jednak dostosowany (np. pod względem zawartości potasu) do stosowania u pacjentów chorych na mocnicę, aby umożliwić leczenie nerkozastępcze dzięki wymianie substancji i płynów przez otrzewną.

balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l

Stężenie wapnia w tym roztworze wynosi 1,25 mmol/l, co, jak wykazano, zmniejsza ryzyko hiperkalcemii podczas równoczesnego leczenia zawierającymi wapń środkami wiążącymi fosforany i (lub) witaminą D.

Substancje, które normalnie są wydalane z moczem, takie jak mocznik, kreatynina, fosforany nieorganiczne, kwas moczowy, inne substancje rozpuszczone oraz woda, są usuwane z organizmu do roztworu dializacyjnego. Równowaga płynów jest utrzymywana poprzez podawanie roztworów o różnym stężeniu glukozy, co wpływa na usuwanie płynów (ultrafiltracja).

Kwasica metaboliczna wtórna do schyłkowej niewydolności nerek jest wyrównywana za pomocą

mleczanu zawartego w roztworze do dializy. W wyniku całkowitego metabolizmu mleczanu powstaje wodorowęglan.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkty przemiany materii gromadzące się podczas mocznicy (np. mocznik, kreatynina, kwas moczowy), nieorganiczne fosforany oraz elektrolity, jak sód, potas, wapń i magnez są usuwane z organizmu do roztworu dializacyjnego dzięki dyfuzji i (lub) konwekcji.

Jako środek osmotyczny w roztworze *balance* 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l została zastosowana glukoza. Jest ona powoli wchłaniana, przy czym zmniejsza się gradient dyfuzji między roztworem dializacyjnym a płynem zewnątrzkomórkowym. Ultrafiltracja jest największa na początku czasu zalegania, osiągając maksimum po upływie około dwóch do trzech godzin. Później rozpoczyna się wchłanianie glukozy z postępującym spadkiem ultrafiltracji.

Po 4 godzinach objętość ultrafiltratu osiąga średnio 100 ml przy 1,5%, 400 ml przy 2,3% i 800 ml przy 4,25% roztworze glukozy. Przez 6 godzin dializy wchłonięte zostaje 60 do 80% glukozy zawartej w roztworze dializacyjnym.

Mleczan, stosowany jako środek buforujący, zostaje wchłonięty niemal całkowicie po 6 godzinach zalegania. U pacjentów z prawidłową funkcją wątroby mleczan zostaje szybko zmetabolizowany, na co wskazują prawidłowe poziomy pośrednich metabolitów.

Transport wapnia zależy od stężenia glukozy w roztworze dializacyjnym, od objętości wlewu, stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy i stężenia wapnia w roztworze dializacyjnym.

Im wyższe stężenie glukozy, objętość wlewu i stężenie wapnia w surowicy i im niższe stężenie wapnia w roztworze dializacyjnym, tym większe jest przenikanie wapnia od pacjenta do dializatu.

balance 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l

Ocenia się, że typowy schemat CADO z trzema workami 1,5% glukozy i jednym 4,25% glukozy z wapniem 1,25 mmol/l powoduje usunięcie do 160 mg wapnia na dobę, umożliwiając przyjmowanie doustne większej dawki leków zawierających wapń i witaminy D, bez ryzyka hiperkalcemii.
--

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono przedklinicznych badań toksyczności roztworu *balance* 1,5%/2,3%/4,25% z 1,5%/2,3%/4,25% glukozą i wapniem 1,25/1,75 mmol/l.

Elektrolity oraz glukoza zawarte w roztworze *balance* są fizjologicznymi składnikami ludzkiego osocza. Dlatego też nie są spodziewane efekty toksyczne, gdy przestrzega się wskazań, przeciwwskazań oraz zalecanego dawkowania,.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny

Sodu wodorotlenek

Sodu wodorowęglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu ryzyka niezgodności i zakażenia, produkty lecznicze wolno dodać wyłącznie z przepisu lekarza.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres trwałości w opakowaniu do sprzedaży: 2 lata.

Okres trwałości po zmieszaniu roztworów: wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 20°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze poniżej 4°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek dwukomorowy:

Roztwór mleczanu : roztwór elektrolitów i glukozy = 1:1

Zestaw z workiem dwukomorowym, składający się z niezawierającego PVC dwukomorowego worka z roztworem, opakowanego w worek ochronny; oba worki wykonane z wielowarstwowej folii wytworzonej na bazie poliolefiny.

Dostępne są trzy rodzaje opakowania:

stay•safe:

System *stay•safe* zawiera zestaw z workiem dwukomorowym, system drenów z poliolefiny, łącznik zestawu - dysk (DISC) z pokrętłem (polipropylen) i worek drenażowy, również wykonany z wielowarstwowej folii, wytworzonej na bazie poliolefiny.

sleep•safe:

System *sleep•safe* zawiera zestaw z workiem dwukomorowym i łącznik worka z polipropylenu.

Safe•Lock:

System *Safe•Lock* zawiera zestaw z workiem dwukomorowym i łącznik *Safe•Lock* z poliwęglanu.

Wielkości opakowań:

stay•safe

4 worki po 2000 ml

4 worki po 2500 ml

4 worki po 3000 ml

sleep•safe

4 worki po 3000 ml

2 worki po 5000 ml

2 worki po 6000 ml

Safe•Lock

2 worki po 5000 ml

2 worki po 6000 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego

lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

System *stay•safe* do ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO):

Worek z roztworem należy najpierw podgrzać do temperatury ciała. W przypadku worków o pojemności do 3000 ml czynność tę wykonuje się za pomocą odpowiedniego podgrzewacza worków. Czas podgrzewania worka 2000 ml o początkowej temperaturze 22°C wynosi około 120 min. Kontrola temperatury odbywa się automatycznie i jest ustawiona na 39°C ± 1°C. Szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji obsługi podgrzewacza. Nie zaleca się korzystania z kuchenki mikrofalowej ze względu na ryzyko miejscowego przegrzania roztworu.

1. Przygotowanie roztworu

- ◆ Sprawdzić ogrzany worek z roztworem (etykietę, datę ważności, przezroczystość roztworu, brak uszkodzeń worka i opakowania zewnętrznego, brak uszkodzenia linii spawu oddzielającej komory worka). ◆
- ◆ Położyć worek na stabilnej powierzchni. ◆
- ◆ Otworzyć opakowanie zewnętrzne worka i opakowanie nakrętki dezynfekującej. ◆
- ◆ Umyć ręce środkiem przeciwbakteryjnym. ◆
- ◆ Zwijąć worek leżący na folii z opakowania zewnętrznego, zaczynając od jednego z boków tak, aby otworzyła się międzykomorowa linia spawu. Roztwory z obu komór wymieszają się samoistnie. ◆
- ◆ Następnie zwijać worek zaczynając od górnego brzegu tak, aby całkowicie otworzyła się linia spawu dolnego trójkąta. ◆
- ◆ Sprawdzić, czy wszystkie linie spawu są całkowicie otwarte. ◆
- ◆ Upewnić się, czy roztwór jest przezroczysty, a worek nie przecieka.

2. Przygotowanie wymiany worka.

- ◆ Zawiesić worek na górnym haczyku stojaka do kroplówek, rozwinąć dreny worka i umieścić łącznik DISC (dysk) w podstawie stabilizującej. Po rozwinięciu drenów worka drenażowego, zawiesić worek drenażowy na dolnym haczyku stojaka do kroplówek. ◆
- ◆ Włożyć końcówkę drenu łączącego pacjenta do jednego z dwóch uchwytów podstawki stabilizującej. ◆
- ◆ Włożyć nową nakrętkę dezynfekującą do drugiego, wolnego uchwytu. ◆
- ◆ Zdezynfekować ręce i usunąć kapturek ochronny z dysku. ◆
- ◆ Połączyć końcówkę drenu łączącego pacjenta z dyskiem.

3. Wpływ

- ◆ Otworzyć zacisk na drenie łączącym pacjenta. Rozpoczyna się wpływ. ◆

⇒ Pozycja ●

4. Przepłukanie

- ◆ Po zakończeniu wpływu wpuścić świeży roztwór do worka drenażowego (ok. 5 sekund). ◆

⇒ Pozycja ●●

5. Wpływ

- ◆ Rozpocząć wpuszczanie roztworu, obracając pokrętko do pozycji ◆

⇒ Pozycja ○●●

6. Procedura bezpieczeństwa

- ◆ Zamknąć dren łączący pacjenta poprzez wprowadzenie korka iglicowego z uszczelką (PIN) do końcówki drenu. ◆

⇒ Pozycja ●●●●

7. Odłączenie

- ◆ Usunąć kapturek ochronny z nowej nakrętki dezynfekującej i nakręcić go na starą nakrętkę. ◆
- ◆ Odkręcić końcówkę drenu łączącego pacjenta od dysku i przykręcić końcówkę drenu łączącego pacjenta do nowej nakrętki dezynfekującej.

8. Zamknięcie dysku.

- ◆ Zamknąć dysk otwartym końcem zużytej nakrętki dezynfekującej, która pozostała w prawym uchwycie podstawki stabilizującej.

9. Sprawdzić przezroczystość zdrenowanego dializatu, zważyć go i, jeśli dializat jest przezroczysty, usunąć go.

System *sleep•safe* do automatycznej dializy otrzewnowej (ADO)
(informacje o instalowaniu systemu *sleep•safe* zawarte są w instrukcji użytkowania systemu) :

System *sleep•safe* 3000 ml:

1. Przygotowanie roztworu: patrz system *stay•safe*
2. Rozwinąć dren worka.
3. Usunąć kapturek ochronny.
4. Włożyć końcówkę (łącznik) drenu worka w wolny przewód tacy cyklera *sleep•safe*.
5. Worek jest teraz gotowy do użycia z zestawem *sleep•safe*.

System *sleep•safe* 5000 ml i 6000 ml:

1. Przygotowanie roztworu
 - ♦ Sprawdzić worek z roztworem (etykieta, datę ważności, przezroczystość roztworu, brak uszkodzeń worka i opakowania zewnętrznego, brak uszkodzenia linii spawu oddzielających komory worka).
 - ♦ Położyć worek na stabilnej powierzchni.
 - ♦ Otworzyć opakowanie zewnętrzne worka.
 - ♦ Umyć ręce środkiem przeciwbakteryjnym.
 - ♦ Rozłożyć worek ze środkową linią spawu i drenem z łącznikiem worka.
 - ♦ Zwijać worek leżący na opakowaniu zewnętrznym po przekątnej, w kierunku końcówki (łącznika) worka.
 - ♦ Środkowa linia spawu otworzy się.
 - ♦ Kontynuować, aż do otwarcia się linii spawu małej komory.
 - ♦ Sprawdzić, czy wszystkie linie spawu są całkowicie otwarte.
 - ♦ Upewnić się, czy roztwór jest przezroczysty, a worek nie przecieka.
2. Rozwinąć dren worka.
3. Usunąć kapturek ochronny.
4. Włożyć końcówkę (łącznik) drenu worka w wolny przewód tacy cyklera *sleep•safe*.
5. Worek jest teraz gotowy do użycia z zestawem *sleep•safe*.

System *Safe•Lock* do automatycznej dializy otrzewnowej (ADO)
(informacje o instalowaniu systemu *Safe•Lock* zawarte są w instrukcji użytkowania systemu):

1. Przygotowanie roztworu: patrz system *sleep•safe* 5000 ml i 6000 ml
 - ♦ Usunąć kapturek ochronny z końcówki drenu łączącego.
2. Połączyć dreny z workiem.
3. Złamać wewnętrzne zamknięcie poprzez zginanie drenu i „szpilki” w obie strony o więcej niż 90°.
4. Worek jest teraz gotowy do użycia.

Patrz także punkt 4.2.

Obchodzenie się z produktem leczniczym

Gotowy do użycia roztwór powinien być wykorzystany natychmiast lub, jeśli nie jest to możliwe, najpóźniej w ciągu 24 godzin od wymieszania roztworów z obu komór (patrz także punkt 6.3). Plastikowe pojemniki mogą czasami zostać uszkodzone podczas transportu lub przechowywania. Skutkiem tego może być zanieczyszczenie i wzrost drobnoustrojów w roztworze do dializy. Dlatego wszystkie pojemniki powinny być starannie sprawdzane pod kątem ewentualnych uszkodzeń, zanim worek zostanie podłączony, a roztwór do dializy zastosowany. Każde uszkodzenie, nawet niewielkie, końcówek (łączników), zamknięć, spoin i rogów pojemników musi zostać wykryte, gdyż może stanowić źródło zanieczyszczenia. Uszkodzone worki lub pojemniki z mętną zawartością nigdy nie powinny być użyte.

Ten roztwór do dializy może być stosowany wyłącznie wtedy, gdy jest przezroczysty a pojemnik nie jest uszkodzony.

Opakowanie zewnętrzne powinno być zdejmowane dopiero bezpośrednio przed użyciem worka.

Nie wolno używać zanim oba roztwory nie zostaną wymieszane.

Podczas wymiany dializatu należy zachowywać warunki aseptyczne, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia.

Dodawanie leków do roztworu do dializy otrzewnowej:

Produkty lecznicze muszą być dodawane w warunkach aseptycznych i wyłącznie, gdy zostały przepisane przez lekarza.

Ze względu na ryzyko niezgodności między roztworem do dializy i dodanym produktem leczniczym dodawać można tylko niżej wymienione leki, w niżej podanych stężeniach, z zalecenia lekarza prowadzącego:

heparyna 1000 j.m./l, insulina 20 j.m./l, wankomycyna 1000 mg/l, teikoplanina 400 mg/l,

cefazolina 500 mg/l, ceftazydym 250 mg/l, gentamycyna 8 mg/l.

Po dokładnym wymieszaniu i sprawdzeniu, czy nie występuje zmętnienie lub nierozpuszczalne zanieczyszczenia, roztwór do dializy otrzewnowej należy natychmiast wykorzystać (nie wolno przechowywać).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Niemcy

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

Pozwolenie nr 12360 balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l

Pozwolenie nr 12363 balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l

Pozwolenie nr 12361 balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,25 mmol/l

Pozwolenie nr 12359 balance 1,5% z 1,5% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l

Pozwolenie nr 12362 balance 2,3% z 2,3% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l

Pozwolenie nr 12372 balance 4,25% z 4,25% glukozą i wapniem 1,75 mmol/l

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

25.08.2006r. - Pozwolenia nr 12360, 12363, 12361, 12359, 12362

08.09.2006r. - Pozwolenie nr 12372

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.05.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2019