

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexodal, 0,4 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 1 ml ampulka roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 0,4 mg naloksonu chlorowodoru jako naloksonu chlorowodoru dwuwodnego)

Substancja pomocnicza: 1 ml zawiera 3,54 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Przejrzysty, bezbarwny roztwór

pH = 3.0 – 4.0

Osmolowość = 0.3 Osmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Całkowite lub częściowe odwracanie hamującego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, szczególnie depresji oddechowej wywołanej opiatami naturalnymi lub syntetycznymi oraz opiatami o mieszanym wpływie agonistyczno-antagonistycznym.

Rozpoznawanie podejrzanego ostrego przedawkowania lub upojenia opiatami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Produkt leczniczy może być wstrzykiwany dożylnie (*iv.*), domięśniowo (*im.*) lub może być podawany we wlewie dożylnym.

Niezgodności i instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu przed zastosowaniem patrz punkt 6.2 i 6.6.

Domięśniowe podanie naloksonu chlorowodorek powinno być wykorzystywane jedynie w przypadkach, w których podanie dożylne jest niemożliwe.

Najszybszy początek działania uzyskiwany jest po podaniu dożylnym, dlatego ten sposób podawania zalecany jest w ostrych przypadkach.

Jeżeli naloksonu chlorowodorek podawany jest *im.*, należy koniecznie pamiętać, iż początek działania jest wolniejszy niż po wstrzyknięciu *i.v.*; jego działanie po podaniu *i.m.* jest jednak dłuższe niż po podaniu *iv.* Czas działania zależy od dawki oraz drogi podania naloksonu chlorowodorek, i wynosi od 45 minut do 4 godzin.

Należy brać ponadto pod uwagę, iż konieczne dawki *im.* są na ogół wyższe niż dawki *iv.*, oraz, że dawka musi być indywidualnie dobrana u każdego pacjenta.

Ponieważ jest możliwe, że czas działania niektórych opiatów jest dłuższy niż czas działania naloksonu chlorowodorek, pacjent musi być stale kontrolowany, a w razie konieczności należy podać mu kolejne dawki.

Dawkowanie

Całkowite lub częściowe odwracanie hamującego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, szczególnie depresji oddechowej wywołanej opiatami naturalnymi lub syntetycznymi oraz opiatami o mieszanym działaniu agonistyczno-antagonistycznym.

Dorośli

Dawkowanie jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi oddechowej, przy jednoczesnym utrzymaniu wystarczającego znieczulenia. Zwykle wystarczające jest wstrzyknięcie *iv.* 0,1 do 0,2 mg naloksonu chlorowodorek. Jeżeli to konieczne, dodatkowe iniekcje *iv.* 0,1 mg mogą być podawane w odstępach 2 - 3 minutowych do czasu osiągnięcia zadowalającego oddychania i świadomości. Dodatkowa iniekcja może okazać się znowu konieczna w ciągu 1 do 2 godzin, w zależności od rodzaju substancji czynnej, jaka ma zostać zantagonizowana (krótkodziałająca lub o powolnym uwalnianiu), podanej ilości oraz czasu i sposobu podania.

Nexodal 0,4 mg/ml może być ewentualnie podawany jako wlew *iv.*, jeżeli czas działania niektórych opiatów jest dłuższy niż czas działania naloksonu chlorowodorek w bolusie dożylnym. Szybkość wlewu ustalana jest indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od reakcji pacjenta na bolus dożylny oraz reakcji pacjenta na wlew *iv.* (patrz punkt 6.6).

Dzieci i młodzież

Początkowo, 0,01-0,02 mg naloksonu chlorowodorek na kg *iv.* w odstępach 2-3 minutowych, do czasu osiągnięcia zadowalającego oddychania i świadomości. Dodatkowe dawki mogą się okazać konieczne w odstępach 1- do 2-godzinnych, w zależności od odpowiedzi pacjenta oraz dawki i czasu działania podanego opiatu.

Dawka u dzieci i młodzieży może być inna ze względu na zalecenia lokalne.

Osoby w podeszłym wieku

W pacjentów w podeszłym wieku z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub otrzymujących leki potencjalnie kardi toksyczne należy ostrożnie stosować naloksonu chlorowodorek, ponieważ po jego podaniu u pacjentów po operacjach obserwuje się poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane takie, jak częstoskurcz komorowy i migotanie komór.

Rozpoznawanie podejrzanego ostrego przedawkowania lub upojenia opiatami.

Dorośli

Najczęstsza dawka początkowa dla dorosłych wynosi 0,4-2 mg naloksonu chlorowodorek, podawana dożylnie. Jeżeli bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym nie uzyskuje się pożądanego stopnia odwrócenia oraz poprawy funkcji oddechowej, należy powtarzać wstrzyknięcie dożylnie w odstępach 2-3 minutowych. Naloksonu chlorowodorek może być również wstrzykiwany dożylnie, jeżeli podanie *i.v.* jest niemożliwe. Jeżeli 10 mg naloksonu chlorowodorek nie wywołuje znaczącej poprawy, sugeruje to, iż depresja jest częściowo lub całkowicie wywołana przez inne stany patologiczne lub substancje aktywne inne niż opiaty.

Dzieci i młodzież

Najczęstsza dawka początkowa wynosi 0,01 mg naloksonu chlorowodorek/kg masy ciała *iv.* Jeżeli nie osiąga się zadowalającej odpowiedzi klinicznej, można podać dodatkową iniekcję 0,1 mg/kg. U poszczególnych pacjentów może być również konieczny wlew dożylny. Jeżeli podanie *i.v.* nie jest możliwe, Nexodal 0,4 mg/ml może być również wstrzykiwany *im.* (początkowa dawka 0,01 mg/kg, podzielona na kilka dawek).

Dawka u dzieci i młodzieży może być inna ze względu na zalecenia lokalne.

Noworodki matek, które otrzymały opiaty

Najczęstsze dawkowanie wynosi 0,01 mg naloksonu chlorowodorek na kg *iv.* Jeżeli przy tym dawkowaniu czynność oddechowa nie osiąga zadowalającego poziomu, wstrzyknięcie może być

powtarzane w odstępach 2-3 minutowych. Jeżeli podanie *iv.* jest niemożliwe, Nexodal 0,4 mg/ml może być również wstrzyknięty *im.* (dawka początkowa 0,01 mg/kg).
Dawka u dzieci i młodzieży może być inna ze względu na zalecenia lokalne.

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

Nexodal 0,4 mg/ml należy podawać ostrożnie pacjentom, którzy otrzymali duże dawki opiatów lub są fizycznie od nich uzależnieni (w tym noworodki urodzone przez kobiety uzależnione od opiatów). W takich przypadkach natychmiastowe i całkowite odwrócenie działania opiatów przez zbyt dużą dawkę leku Nexodal może powodować objawy z odstawienia. Opisywano nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, obrzęk płuc i zatrzymanie akcji serca. Dotyczy to również noworodków urodzonych przez takie pacjentki.

Należy dokładnie kontrolować pacjentów, u których odpowiedź na leczenie naloksonu chlorowodorek jest satysfakcjonująca. Działanie opatów może być dłuższe niż działanie naloksonu chlorowodorek i konieczne może być jego ponowne wstrzyknięcie.

Zbyt duże dawki naloksonu chlorowodorek u pacjentów po operacjach mogą skutkować całkowitym zniesieniem analgezji, pobudzeniem oraz wzrostem ciśnienia tętniczego. Zbyt gwałtowne odwrócenie działania opatów może powodować nudności, wymioty, pocenie się oraz tachykardię.

Naloksonu chlorowodorek jest nieskuteczny w przypadku depresji ośrodkowej wywołanej środkami innymi niż opiaty. Odwrócenie depresji oddechowej wywołanej buprenorfiną może być niepełne. Jeżeli dojdzie do niepełnej odpowiedzi oddychanie powinno być wspomagane mechanicznie.

Nalokson należy stosować ostrożnie u pacjentów z już istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi lub u pacjentów przyjmujących leki o działaniu względnie kardi toksycznym (np.: antagonistów wapnia, beta-adrenolityki, digoksynę) (patrz punkt 4.8).

Jedna ampułka zawiera 1 ml roztworu zawierającego 3,54 mg sodu, co odpowiada zawartości 17,7 mg sodu w dawce 2 mg (5 ml) chlorowodoru naloksonu oraz zawartości 3,8 mmol (88,5 mg) sodu w maksymalnej dawce dobowej 10 mg chlorowodoru naloksonu. Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Działanie naloksonu jest oparte na wzajemnym oddziaływaniu z opioidami i agonistami opioidowymi. Po podaniu zwykłej dawki naloksonu nie występuje interakcja z barbituranami i lekami uspokajającymi. Dane na temat interakcji z alkoholem nie są jednoznaczne. U chorych z zatruciem wieloma substancjami, opioidami i lekami sedatywnymi lub alkoholem, działanie naloksonu może wystąpić z opóźnieniem, w zależności od przyczyny zatrucia.

W przypadku podania naloksonu pacjentom, którzy otrzymali buprenorfinę jako lek przeciwbólowy, może zostać przywrócona pełna analgezja. Przypuszcza się, iż działanie to jest spowodowane łukowatym przebiegiem krzywej dawka-odpowiedź dla buprenorfiny, ze zmniejszającym się działaniem analgetycznym przy (zbyt) wysokich dawkach. Odwracanie depresji oddechowej wywołanej buprenorfiną jest jednakże ograniczone.

Opisywano przypadki ciężkiego nadciśnienia w wyniku podania naloksonu w śpiączce wywołanej przedawkowaniem klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania naloksonu chlorowodorek u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Naloksonu chlorowodorek może powodować objawy z odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy naloksonu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego i nie zostało ustalone, czy wpływa on na niemowlęta karmione piersią. W związku z tym należy unikać karmienia piersią przez 24 godziny po leczeniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Pacjentów, którzy otrzymali naloksonu chlorowodorek w celu odwrócenia działania opiatów należy pouczyć, iż nie wolno prowadzić pojazdów uczestniczących w ruchu, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych czynności wymagających zaangażowania fizycznego lub umysłowego przez co najmniej 24 godziny, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że działanie opiatów będzie nawracało.

4.8. Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10.000$)

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne (pokrzywka, nieżyt nosa, duszność, obrzęk Quincke'go), wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: drżenie, pocenie się

Rzadko: drgawki, napięcia

Rzadko po podaniu naloksonu chlorowodorek występowały drgawki; nie ustalono jednakże związku przyczynowego z podaniem leku. Pooperacyjne zastosowanie dawki wyższej niż zalecana może prowadzić do napięcia.

Zaburzenia serca:

Często: tachykardia

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca, bradykardia

Bardzo rzadko: migotanie przedsionków, zatrzymanie akcji serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: hipotensja, nadciśnienie tętnicze

Hipotensja, nadciśnienie tętnicze i arytmia (w tym częstoskurcz komorowy oraz migotanie komór) występowały również po pooperacyjnym zastosowaniu naloksonu chlorowodorek. Szkodliwe działania sercowo-naczyniowe występują najczęściej u pacjentów po operacjach, z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowym lub u osób przyjmujących inne leki, powodujące podobne szkodliwe działania niepożądane.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: obrzęk płuc

Obrzęk płuc występował również po pooperacyjnym podaniu naloksonu chlorowodorek.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty

Niezbyt często: biegunka, suchość w jamie ustnej

Nudności i wymioty zgłaszane były u pacjentów po operacjach, którzy otrzymali dawki wyższe niż zalecane. Związek przyczynowy nie został jednak ustalony, a objawy mogą być oznakami zbyt szybkiego antagonizowania działania opiatów.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy (*erythema multiforme*)

Jeden przypadek rumienia wielopostaciowego ustąpił natychmiast po przerwaniu podawania naloksonu chlorowodorek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częste: ból pooperacyjny

Niezbyt częste: hiperwentylacja, podrażnienie ściany naczynia (po podaniu *iv.*)

Dawka wyższa niż zalecana stosowana pooperacyjnie może prowadzić do nawrotu bólu.

Szybkie odwrócenia działania opiatów może wywoływać hiperwentylację.

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 181 C, 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

Pojedyncza dawka 10 mg naloksonu chlorowodorek podawanego dożylnie oraz kumulacyjne dawki do 90 mg na dobę podawane podskórnie są tolerowane bez wywoływania działań niepożądanych lub zmian w parametrach laboratoryjnych.

Do tej pory nie są znane przypadki przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki, kod ATC: V03AB15.

Chlorowoderek naloksonu jest swoistym antagonistą opioidowym, który działa w sposób konkurencyjny na receptory opioidowe. Wykazuje bardzo wysokie powinowactwo do receptorów opioidowych przez co wypiera zarówno agonistów opioidowych jak i częściowych antagonistów.

Naloksonu chlorowoderek nie przeciwdziała depresji ośrodkowej wywołanej lekami nasennymi lub innymi środkami nieopiodowymi i nie posiada właściwości "agonistycznych" lub podobnych do morfiny, charakterystycznych dla innych antagonistów opiatów. Nawet duże dawki leku (10-krotność zwykłej dawki terapeutycznej) powodują nieistotne działanie znieczulające, jedynie lekką senność i nie powodują depresji oddechowej, nie działają psychotomimetycznie, nie powodują zmian krążenia ani zwężenia źrenic.

Podczas nieobecności opiatów lub agonistycznego działania innych antagonistów opiatów, nie wykazuje on zasadniczo aktywności farmakologicznej. Naloksonu chlorowoderek może być stosowany również w diagnostyce różnicowej, ponieważ w przeciwieństwie do nalorfiny nie powoduje zaostrzenia depresji oddechowej wywołanej innymi substancjami.

Nie wykazano, aby naloksonu chlorowoderek wywoływał tolerancję lub powodował uzależnienie fizyczne lub psychiczne. W przypadku uzależnienia od opioidów podanie naloksonu chlorowoderek nasili objawy uzależnienia fizycznego.

Po podaniu dożylnym działanie farmakologiczne naloksonu chlorowoderek widoczne jest na ogół w ciągu 2 minut.

Czas działania antagonistycznego jest uzależniony od dawki, ale mieści się na ogół w zakresie od 45 minut do 4 godzin.

Konieczność powtarzania dawek zależy od ilości, rodzaju oraz drogi podania opiatu, którego działanie musi zostać odwrócone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Naloksonu chlorowoderek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, ale poddawany jest w znacznym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia i w związku z tym szybko inaktywowany po podaniu doustnym. Pomimo, iż lek jest skuteczny po podaniu doustnym, dawki konieczne do całkowitego odwrócenia działania opiatów są znacznie wyższe niż dawki podawane pozajelitowo (biodostępność stanowi około 1/50 w porównaniu z podaniem pozajelitowym). Dlatego też naloksonu chlorowoderek podawany jest pozajelitowo.

Dystrybucja

Po podaniu pozajelitowym naloksonu chlorowoderek ulega szybkiej dystrybucji do tkanek i płynów ciała, szczególnie do mózgu, ponieważ lek ten jest wysoce lipofilny. Przy maksymalnym stężeniu w surowicy (15 minut po wstrzyknięciu) stężenie w tkankach mózgu jest 1,5 razy wyższe niż w osoczu.

U dorosłych ludzi objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 2 l/kg.

Wiązanie z białkami w zakresie od 32 do 45 %.

Naloksonu chlorowoderek łatwo przechodzi przez łożysko; nie wiadomo jednakże, czy naloksonu chlorowoderek przenika do mleka kobiecego.

Metabolizm

Naloksonu chlorowoderek jest szybko metabolizowany w wątrobie głównie przez sprzężanie z kwasem glukuronowym i dealkilacji z redukcją 6-ketogrupy. Naloksonu chlorowoderek i jego metabolity są wydzielane do moczu (70 % w ciągu 72 godzin).

Eliminacja

Naloksonu chlorowodorek ma krótki okres półtrwania osoczowego, wynoszący około 1-1,5 godziny po podaniu pozajelitowym. Okres półtrwania osoczowego u noworodków wynosi około 3 godziny. Całkowity klirens ogólnoustrojowy wynosi 22 ml/min/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Naloksonu chlorowodorek był słabo dodatni w płytkowym teście Ames oraz teście aberracji chromosomowej in vitro ludzkich limfocytów, a ujemny był w teście mutagenścinosis in vitro Chinese hamster V79 cell HGPRT oraz w badaniu aberracji chromosomowej in vivo szpiku kostnego szczurów.

Do dnia dzisiejszego nie przeprowadzono badań, które określałyby potencjał rakotwórczy naloksonu chlorowodorek.

Zależne od dawki zmiany tempa poporodowego rozwoju neurobehawioralnego oraz nieprawidłowe wyniki badania czynności mózgu opisywane były u szczurów po narażeniu in utero. U szczurów opisywano poza tym wzrost śmiertelności noworodków oraz zmniejszoną masę ciała po ekspozycji w późnym okresie ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu chlorek

kwas solny, rozcieńczony (w celu dostosowania pH)

woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami medycznymi, z wyjątkiem wymienionych w paragrafie 6.6.

Nexodal jest niezgodny ze związkami zawierającymi dwusiarczyn, metadwusiarczyn, anionami „dłogołańcuchowymi” lub o dużej masie cząsteczkowej. Jest również niezgodny z roztworami alkalicznymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po otwarciu:

Produkt musi być zużyty natychmiast.

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania poprzedzające użycie odpowiedzialny jest użytkownik – w warunkach prawidłowych czas nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, chyba, że, iż odtworzenie leku ma miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu rozcieńczonego, patrz paragraf 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste, bezbarwne ampułki szklane typu I.
Jedno opakowanie zawiera 10 ampulek o objętości 1 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkt leczniczy do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć.

Przed użyciem należy dokonać wizualnej oceny produktu.

Stosować jedynie roztwory przejrzyste i bezbarwne oraz bez cząsteczek.

Do wlewu dożylnego Nexodal 0,4 mg/ml rozcieńczany jest 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% glukozą. 5 ampulek leku Nexodal 0,4 mg/ml (2 mg) rozcieńczonych 500 ml daje ostateczne stężenie 4 mikrogramów/ml.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Austria

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

19594

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/01/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/05/2017