

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diafer, 50 mg Fe³⁺/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 50 mg żelaza w postaci derizomaltozy żelazowej (*Ferricum derisomaltosum*).

Ampułka 2 ml zawiera 100 mg żelaza w postaci derizomaltozy żelazowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml zawiera do 5,4 mg sodu, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Ciemnobrazowy, nieprzejrysty roztwór o pH 5,0–7,0 i osmolorności około 400 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Diafer jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia niedoboru żelaza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych dializie, u których doustne preparaty żelaza są nieskuteczne lub nie jest możliwe ich podanie.

Diagnozę niedoboru żelaza należy oprzeć na podstawie wyników odpowiednich badań laboratoryjnych (np. ferrytyna w surowicy, żelazo w surowicy, wysycenie transferyny, niedobarwliwość erytrocytów).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Diafer można podawać w dawce do 200 mg, przy maksymalnej dawce tygodniowej wynoszącej 1000 mg. W przypadku konieczności stosowania dawek większych niż 200 mg żelaza, należy użyć innych produktów leczniczych zawierających żelazo do podawania dożylnego.

Dawka żelaza musi być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie odpowiedzi klinicznej na leczenie, w tym oceny saturacji hemoglobiny, ferrytyny i transferyny, leczenia czynnikiem stymulującym erytropoezę (ESA) i dawki leczenia ESA. Poziomy docelowe mogą się różnić w zależności od pacjenta i miejscowych wytycznych.

Terapia podtrzymująca za pomocą żelaza podawanego dożylnie może być stosowana w niewielkich dawkach podawanych w regularnych odstępach czasu, w celu utrzymania stabilności wyników badań

stężenia żelaza w określonych przedziałach, celem zapobieżenia niedoborowi żelaza lub pogorszeniu parametrów żelaza w badaniach poniżej określonych wartości.

Dzieci i młodzież:

Diafer nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z powodu braku wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania:

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości podczas każdego podawania produktu leczniczego Diafer oraz po jego podaniu.

Produkt leczniczy Diafer należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia potencjalnych działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym podaniu produktu leczniczego Diafer (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Diafer może być podawany jako szybka dożylna iniekcja (bolus) lub jako bezpośrednia iniekcja do ramienia żylnego dializatora. Może być podawany w postaci nierozcieńczonej lub rozcieńczony przy użyciu do 20 ml sterylnego roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%.

Produkt leczniczy Diafer nie powinien być podawany jednocześnie z doustnymi preparatami żelaza, ponieważ wchłanianie żelaza podawanego doustnie może ulec zmniejszeniu (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Niedokrwistość niezwiązana z niedoborem żelaza (np. niedokrwistość hemolityczna).
- Przeciążenie żelazem lub zaburzenia w wykorzystywaniu żelaza (np. hemochromatoza, hemosyderoza).
- Nadwrażliwość na substancję czynną, na produkt leczniczy Diafer lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznana poważna nadwrażliwość na inne podawane pozajelitowo preparaty żelaza.
- Niewyrównana choroba wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparaty żelaza podawane pozajelitowo mogą wywoływać reakcję nadwrażliwości, w tym ciężkie i potencjalnie prowadzące do śmierci reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne. Reakcje nadwrażliwości były także zgłaszane po pozajelitowym podaniu kompleksów zawierających żelazo w dawkach, po których wcześniej nie występowały zdarzenia niepożądane. Zgłaszano także reakcje nadwrażliwości, w wyniku których rozwinął się zespół Kounisa (skurcz tętnicy wieńcowej w wyniku ostrej reakcji alergicznej, mogący prowadzić do zawału mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

Ryzyko to jest większe w przypadku pacjentów z rozpoznanymi alergiami, w tym alergiami na leki, włącznie z pacjentami, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie ciężkiej astmy, wyprysku lub innej alergii atopowej.

Istnieje również podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na podawane pozajelitowo kompleksy zawierające żelazo w przypadku podawania ich pacjentom z chorobami immunologicznymi lub zapalnymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów).

Produkt leczniczy Diafer należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni

wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym wstrzyknięciu produktu leczniczego Diafer. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub objawów nietolerancji w trakcie podawania produktu leczniczego, leczenie należy natychmiast przerwać. Dostępne musi być wyposażenie do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz sprzęt do leczenia ostrych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych, w tym roztwór adrenaliny do wstrzykiwań o stężeniu 1:1000. W razie potrzeby należy zastosować również dodatkowe leczenie środkami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, żelazo można podawać pozajelitowo wyłącznie po przeprowadzeniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Pozajelitowego podawania żelaza należy unikać u pacjentów z zaburzeniami parametrów wątrobowych [aminotransferaza alaninowa i (lub) aminotransferaza asparaginianowa > 3-krotnie przekraczające górną granicę normy], gdzie przeciążenie żelazem jest czynnikiem wyzwalającym, w szczególności porfirię późną skórną (ang.: *Porphyria Cutanea Tarda*, PCT). Aby uniknąć przeciążenia żelazem, zaleca się dokładne monitorowanie jego stężenia.

Pozajelitowe podawanie żelaza należy stosować ostrożnie w przypadku ostrych lub przewlekłych infekcji.

Produkt leczniczy Diafer nie powinien być stosowany u pacjentów z trwającą bakteriamią.

W przypadku zbyt szybkiej iniekcji dożylnych mogą wystąpić epizody obniżenia ciśnienia.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wypływu okołozylnego podczas podawania produktu leczniczego Diafer. Wypływ okołozylny produktu Diafer w miejscu wstrzyknięcia może prowadzić do podrażnienia skóry oraz potencjalnie długotrwałego brązowego zabarwienia w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku wypływu okołozylnego należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Diafer.

Produkt leczniczy Diafer zawiera do 5,4 mg sodu w 1 ml roztworu, co odpowiada 0,27% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jak w przypadku wszystkich preparatów żelaza podawanych pozajelitowo, wchłanianie żelaza podawanego jednocześnie doustnie jest zmniejszone.

Żelazo podawane pozajelitowo może być przyczyną fałszywie podwyższonej wartości stężenia bilirubiny i fałszywie obniżonej wartości stężenia wapnia w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania derizomaltozy żelazowej u kobiet w okresie ciąży, pochodzące z jednego badania obejmującego 100 kobiet w okresie ciąży po ekspozycji na produkt leczniczy zawierający derizomaltozę żelazową. Przed zastosowaniem produktu leczniczego w okresie ciąży konieczne jest wnikliwe rozważenie bilansu korzyści i zagrożeń.

Niedokrwistość wywołaną niedoborem żelaza występującą w pierwszym trymestrze ciąży można leczyć podawanymi doustnie produktami żelaza. Leczenie za pomocą produktu leczniczego Diafer należy ograniczyć do drugiego lub trzeciego trymestru, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Po zastosowaniu pozajelitowych produktów żelaza może wystąpić bradykardia płodu. Jest ona zwykle przemijająca i wynika z reakcji nadwrażliwości u matki. Podczas dożylnego podawania pozajelitowych produktów żelaza kobietom w ciąży należy uważnie obserwować nienarodzone dziecko.

Karmienie piersią

Badanie kliniczne z zastosowaniem derizomaltozy żelazowej podawanej kobietom karmiącym piersią wykazało przenikanie żelaza do mleka matki, przy czym średnie stężenia żelaza mieściły się w zakresie normy we wszystkich momentach pobierania próbek. Derizomaltoza żelazowa podawana w dawkach terapeutycznych nie powinna wywierać jakiegokolwiek negatywnego wpływu na noworodki lub niemowlęta karmione piersią.

Płodność

Brak jest danych na temat wpływu produktu leczniczego Diafer na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach derizomaltoza żelazowa nie wykazywała wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Diafer nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli przedstawiono niepożądane działania leku (NDL) zgłoszone w trakcie leczenia produktem leczniczym Diafer w badaniach klinicznych oraz na podstawie obserwacji po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

W przypadku podawania pozajelitowych produktów żelaza mogą wystąpić ostre, ciężkie reakcje nadwrażliwości. Zazwyczaj występują one w ciągu pierwszych kilku minut podania i ogólnie charakteryzują się nagłym pojawieniem się trudności w oddychaniu i (lub) zapaści sercowo-naczyniowej; zgłaszano przypadki zgonów. Mogą również wystąpić inne, mniej poważne objawy natychmiastowej nadwrażliwości, takie jak pokrzywka, wysypka, świąd i nudności. W przypadku podawania pozajelitowych produktów żelaza kobietom w ciąży, może wystąpić powiązana bradykardia płodu.

U pacjentów leczonych żelazem dożylnym, niezbyt często może wystąpić reakcja Fishbane'a charakteryzująca się zaczerwienieniem twarzy, ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) bólem pleców oraz uciskiem, czasami z towarzyszącą dusznością. Może to przypominać wczesne objawy reakcji rzekomoanafilaktycznej lub anafilaktycznej. Należy wówczas przerwać podawanie leku i ocenić stan pacjenta. Te objawy ustępują wkrótce po zaprzestaniu podawania żelaza. Zazwyczaj nie pojawiają się one ponownie, jeśli podawanie zostanie wznowione z mniejszą szybkością.

Po wprowadzeniu do obrotu opisywano również odległe przebarwienia skóry w następstwie dożylnego podania żelaza.

Niepożądane działania leku obserwowane w trakcie badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100)	Rzadko (≥1/10000 to <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Hemoliza	

Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, w tym ciężkie reakcje		Reakcje rzekomoanafilaktyczne/anafilaktyczne	
Zaburzenia układu nerwowego		Niewyraźne widzenie, niedoczulica, dysfonia, zaburzenia smaku	Utrata przytomności, napady padaczkowe, zawroty głowy, niepokój, drżenie, zmęczenie, zmieniony stan umysłowy	Ból głowy, parestezje	
Zaburzenia ucha i błędnika				Przemijająca głuchota	
Zaburzenia serca			Arytmia, tachykardia	Bradykardia u płodu, palpacje	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe			Niskie ciśnienie krwi	Nadciśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, skurcz oskrzeli	Ból w klatce piersiowej		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia, dyspepsja	Biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zaczerwienienie świąd, wysypka, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy, potliwość		Przebarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni, ból pleców	Ból mięśni, ból stawów		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania**	Uczucie gorąca, gorączka, ból, stan zapalny w obrębie miejsca podania, miejscowe zapalenie żył	Złe samopoczucie		Objawy grypopodobne*

*Objawy grypopodobne, które mogą wystąpić w ciągu kilku godzin do kilku dni.

** Obejmuje następujące terminy używane do opisu zmian w miejscu wstrzyknięcia: rumień, obrzęk, pieczenie, ból, zasinienie, odbarwienie, wynaczynienie, podrażnienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

W przypadku podawania pozajelitowych produktów żelaza mogą również wystąpić reakcje opóźnione, które mogą być ciężkie. Charakteryzują się one takimi objawami jak: bóle stawowe, bóle mięśniowe i niekiedy gorączka. Objawy mogą pojawić się w okresie od kilku godzin do czterech dni

od momentu podania produktu. Objawy utrzymują się zazwyczaj przez dwa do czterech dni i ustępują samoistnie lub po podaniu prostych leków przeciwbólowych.

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,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Derizomaltoza żelazowa zawarta w produkcie leczniczym Diafer ma małą toksyczność. Produkt jest dobrze tolerowany i ryzyko przypadkowego przedawkowania jest minimalne.

Duże dawki żelaza podawanego pozajelitowo (500 mg lub większe) wywoływały brązowe zabarwienie surowicy w próbce krwi pobranej po czterech godzinach od podania.

Nadmierne stosowanie pozajelitowo podawanego żelaza może prowadzić do nadmiernego magazynowania żelaza i potencjalnie jatrogennej hemosyderozy lub hemochromatozy.

W rozpoznaniu akumulacji żelaza może być pomocne monitorowanie parametrów żelaza, takich jak stężenie ferrytyny w surowicy. Można zastosować środki pomocnicze, np. substancje chelatujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozajelitowy preparat żelaza, kod ATC: B03AC

Roztwór do wstrzykiwań Diafer jest koloidem zawierającym żelazo silnie związane w sferoidalnych cząstkach żelazo-węglowodanowych.

Produkt leczniczy Diafer zawiera żelazo w związku kompleksowym, co umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie biodostępnego żelaza do białek wiążących żelazo, przy małym ryzyku powstania wolnego żelaza.

Każda cząstka stanowi strukturę złożoną z atomów żelaza(III) oraz derizomaltozy o średniej masie cząsteczkowej 1000 Da oraz małym rozrzucie masy cząsteczkowej, prawie całkowicie pozbawioną mono- i disacharydów.

Międzynarodowa nazwa niezastrzeżona (*ang. International Nonproprietary Name, INN*):

Derizomaltoza żelazowa (znana również jako izomaltozyd 1000 żelaza(III)).

Chelatowanie żelaza(III) węglowodanami nadaje cząstce budowę przypominającą ferrytynę, co przypuszczalnie chroni przed toksycznością niezwiązanego, nieorganicznego żelaza(III).

Żelazo jest dostępne w postaci niejonowej, rozpuszczalnej w wodzie, w roztworze wodnym o pH pomiędzy 5,0 a 7,0.

Oznaki odpowiedzi terapeutycznej można zaobserwować w ciągu kilku dni od podawania derizomaltozy żelazowej, jako wzrost ilości retykulocytów. Ze względu na powolne uwalnianie

biodostępnego żelaza, ferrytyna w surowicy krwi osiąga wartości najwyższe w ciągu kilku dni po podaniu dożylną dawki derizomaltozy żelazowej i powoli powraca do wartości początkowej po upływie tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Diafer zawiera żelazo w silnie związanym kompleksie, który umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie żelaza biodostępnego do białek wiążących żelazo, z niskim ryzykiem wystąpienia toksyczności wolnego żelaza.

Po podaniu pojedynczej dawki derizomaltozy żelazowej wynoszącej od 100 do 1000 mg żelaza, w badaniach farmakokinetyki żelazo wstrzykiwane lub podawane w infuzji było wydalane z osocza z okresem półtrwania wynoszącym od 1 do 4 dni. Eliminacja żelaza poprzez nerki była znikoma.

Po podaniu dożylnym derizomaltoza żelazowa jest bardzo szybko wychwytywana przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego (RES), zwłaszcza w wątrobie i śledzionie, skąd żelazo jest powoli uwalniane.

Krążące żelazo jest usuwane z osocza przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, które rozkładają kompleks na składniki – żelazo i derizomaltozę. Żelazo jest natychmiast wiązane z dostępnymi podjednostkami białek, tworząc hemosyderynę lub ferrytynę, fizjologiczne formy zapasów żelaza, lub w mniejszym stopniu z cząsteczką transportową – transferyną. W tej postaci żelazo podlega kontroli fizjologicznej i uzupełnia hemoglobinę oraz zubożone zapasy żelaza.

Żelazo nie jest łatwo usuwane z organizmu, a jego akumulacja może być toksyczna. Z powodu dużych rozmiarów cząstek kompleksu, derizomaltoza żelazowa nie jest wydalana przez nerki. Niewielkie ilości żelaza usuwane są z moczem i kałem.

Derizomaltoza jest metabolizowana lub wydalana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Donoszono, że kompleksy żelaza były teratogenne i embriocydalne u ciężarnych zwierząt bez niedokrwistości, przy zastosowaniu jednej dużej dawki powyżej 125 mg żelaza/kg masy ciała. Najwyższa zalecana dawka w praktyce klinicznej wynosi 20 mg żelaza/kg masy ciała.

W badaniu płodności u szczurów, którym podawano derizomaltozę żelazową, nie stwierdzono wpływu na płodność samic ani zdolność reprodukcyjną oraz parametry spermatogenezy u samców w zakresie badanych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika (bez rozcieńczenia):

Ze względów mikrobiologicznych produkt powinien zostać użyty natychmiast, chyba że sposób otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Okres ważności po rozcieńczeniu sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%

Ze względów mikrobiologicznych produkt powinien zostać użyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka szklana (typ 1).

Wielkości opakowań: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 25 x 2 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed użyciem należy sprawdzić, czy ampułka nie jest uszkodzona lub czy nie znajduje się w niej osad. Można używać tylko roztworów jednorodnych, wolnych od osadu.

Produkt leczniczy Diafer jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy Diafer można mieszać tylko ze sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%. Nie wolno używać innych dożylnych roztworów rozcieńczających. Nie wolno dodawać innych produktów leczniczych. Instrukcja rozcieńczania – patrz punkt 4.2.

Rozcieńczony roztwór do wstrzykiwań powinien być sprawdzony wizualnie przed użyciem. Używać tylko przezroczystych roztworów niezawierających osadu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek, Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21244

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 czerwca 2013 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2019 r

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

12.09.2025