

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loperamid Dr.Max, 2 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 2 mg loperamidu chlorowodoru (*Loperamidi hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka zawiera 130,0 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe (rozmiar „3”) z zielonym wieczkiem i szarym korpusem. Kapsułka zawiera biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki.

U pacjentów z ileostomią produkt leczniczy może być stosowany w celu zmniejszenia liczby i objętości stolców oraz poprawy ich konsystencji.

Produkt leczniczy Loperamid Dr.Max jest wskazany u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, młodzież (w wieku powyżej 12 lat) i dzieci w wieku powyżej 6 lat

Ostra biegunka: początkowa dawka to 2 kapsułki (4 mg) dla dorosłych i młodzieży oraz 1 kapsułka dla dzieci, a następnie 1 kapsułka (2 mg) po każdym kolejnym luźnym stolcu.

Przewlekła biegunka: początkowa dawka to 2 kapsułki (4 mg) na dobę dla dorosłych i młodzieży oraz 1 kapsułka (2 mg) dla dzieci. Początkową dawkę należy modyfikować aż do momentu uzyskania 1-2 zwartych stolców na dobę, co zazwyczaj osiąga się poprzez stosowanie dawki podtrzymującej od 1 do 6 kapsułek (2 mg – 12 mg) na dobę.

Pacjenci z ileostomią: dawka początkowa wynosi 2 kapsułki (4 mg) na dobę u dorosłych i młodzieży oraz 1 kapsułka dla dzieci. Ta początkowa dawka powinna być dostosowana do osiągnięcia 1-2 zwartych stolców na dobę, co zwykle osiąga się przy dawce podtrzymującej od 1 do 6 kapsułek (2 mg – 12 mg) na dobę.

Dawka maksymalna w ostrej i przewlekłej bieguncie oraz u pacjentów z ileostomią to 8 kapsułek (16 mg) na dobę dla dorosłych, u dzieci i młodzieży dawka musi być dostosowana do masy ciała (3 kapsułki/20 kg mc.), nie wolno jednak przekraczać 8 kapsułek na dobę.

Masa ciała dziecka w kilogramach (kg)	Maksymalna liczba kapsułek Loperamid Dr.Max na dobę
od 20 kg	nie więcej niż 3 kapsułki
od 27 kg	nie więcej niż 4 kapsułki
od 34 kg	nie więcej niż 5 kapsułek
od 40 kg	nie więcej niż 6 kapsułek
od 47 kg	nie więcej niż 7 kapsułek
od 54 kg	nie więcej niż 8 kapsułek

Dzieci

Produkt leczniczy Loperamid Dr.Max nie jest wskazany do stosowania dla dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w tej grupie pacjentów, produkt Loperamid Dr.Max należy stosować ostrożnie z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

Loperamid Dr.Max jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Produktu Loperamid Dr.Max nie należy stosować jako leczenia zasadniczego:

- u pacjentów z ostrą czerwonką, (która charakteryzuje się obecnością krwi w kale i wysoką gorączką)
- u pacjentów z ostrym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelit
- u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem jelit spowodowanym chorobotwórczymi bakteriami np. z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*
- u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit, związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania

Ogólnie produktu Loperamid Dr.Max nie należy stosować w przypadkach, w których należy unikać zwolnienia perystaltyki jelit, z powodu możliwego ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań, w tym niedrożności jelit, rozszerzenia okrężnicy i toksycznego rozszerzenia okrężnicy.

Leczenie produktem Loperamid Dr.Max należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie biegunki produktem Loperamid Dr.Max jest leczeniem wyłącznie objawowym. W każdym przypadku, w którym możliwe jest ustalenie etiologii, w razie potrzeby należy zastosować leczenie przyczynowe.

U pacjentów z ostrą biegunką, szczególnie u dzieci oraz u pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku, może wystąpić odwodnienie i utrata elektrolitów. W tych przypadkach największe znaczenie ma odpowiednie uzupełnianie płynów i elektrolitów.

Jeżeli w ostrej biegunce w ciągu 48 godzin nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie produktu Loperamid Dr.Max należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

U pacjentów z AIDS, leczonych produktem Loperamid Dr.Max z powodu biegunki, w razie wystąpienia pierwszych objawów wzdęcia brzucha należy przerwać podawanie produktu. Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach zaparć ze zwiększonym ryzykiem toksycznego rozszerzenia okrężnicy u pacjentów z AIDS i jednoczesnym zakaźnym zapaleniem okrężnicy wywołanym zarówno przez wirusy, jak i bakterie, leczonych loperamidem chlorowodorkiem.

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. U tych pacjentów istnieje możliwość względnego przedawkowania, które może prowadzić do toksyczności względem ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

W przypadku przedawkowania odnotowano zdarzenia kardiologiczne, w tym wydłużenie odstępu QT oraz czasu trwania zespołu QRS, a także zaburzenia rytmu serca (Torsade de pointes). Niektóre z tych przypadków były śmiertelne (patrz punkt 4.9). Przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów. Pacjenci nie powinni przekraczać zalecanej dawki oraz zalecanego czasu leczenia.

Ze względu na zawartość laktozy jednowodnej, produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem P-glikoproteiny.

Jednoczesne podawanie loperamidu (w dawce 16 mg) z chinidyną lub rytonawirem, które są inhibitorami P-glikoproteiny, powodowało 2-3 krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Kliniczne znaczenie tych farmakokinetycznych interakcji inhibitorów P-glikoproteiny z loperamidem, podawanym w zalecanych dawkach, nie jest znane.

Jednoczesne podanie loperamidu (w dawce 4 mg) oraz itrakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P powodowało trzy- lub czterokrotny wzrost stężenia loperamidu w osoczu krwi. W tym samym badaniu inhibitor cytochromu CYP2C8, gemfibrozyl, zwiększał stężenie loperamidu mniej

więcej dwukrotnie. Skojarzone podawanie itrakonazolu i gemfibrozylu powodowało czterokrotny wzrost szczytowego stężenia loperamidu i trzynastokrotny wzrost całkowitej ekspozycji osocza. Wzrostom podanych wartości nie towarzyszyły objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co sprawdzono z zastosowaniem testów psychomotorycznych (np. subiektywna ocena senności oraz test zastępowania cyfr symbolami *Digit Symbol Substitution Test*).

Jednoczesne podanie loperamidu (dawka 16 mg) oraz ketakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P powodowało pięciokrotny wzrost stężenia loperamidu w osoczu krwi. Wzrostowi nie towarzyszyło nasilone działanie farmakodynamiczne, co sprawdzono, stosując pupilometrię.

Leczenie skojarzone z desmopresyną podawaną doustnie powodowało trzykrotny wzrost stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie w związku ze mniejszą motoryką przewodu pokarmowego. Oczekuje się, że leki o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą wzmacniać działanie loperamidu oraz że leki przyspieszające przejście przez przewód pokarmowy mogą hamować jego działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chociaż nic nie wskazuje na to, że loperamid ma właściwości teratogenne lub embriotoksyczne, przed podaniem loperamidu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, należy wziąć pod uwagę oczekiwane korzyści terapeutyczne w stosunku do możliwych zagrożeń.

Stosowanie leku podczas ciąży nie jest zalecane. Kobietom w ciąży zaleca się konsultację się z lekarzem dotyczącą odpowiedniego leczenia.

Karmienie piersią

Niewielkie ilości loperamidu mogą pojawić się w mleku kobiecym. Dlatego też nie zaleca się stosowania loperamidu w okresie karmienia piersią.

Kobietom w ciąży lub karmiącym piersią zaleca się konsultację się z lekarzem dotyczącą odpowiedniego leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą pojawić się zmęczenie, zawroty głowy lub senność podczas leczenia objawów biegunki loperamidem. Dlatego też wskazane jest zachowanie zwiększonej ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu chlorowodorku oceniono u 3076 pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku ≥ 12 lat, którzy uczestniczyli w 31 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodorku w leczeniu biegunki. 26 badań dotyczyło leczenia ostrej biegunki ($N = 2755$), a 5 badań leczenia przewlekłej biegunki ($N = 321$).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (tj. $\geq 1\%$ zdarzeń) w badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu w leczeniu ostrej biegunki były: zaparcia (2,7%), wzdęcia (1,7%), bóle głowy (1,2 %) oraz nudności (1,1%). W badaniach dotyczących leczenia przewlekłej biegunki najczęściej zgłaszano (tj. $\geq 1\%$ zdarzeń): wzdęcia (2,8%), zaparcia (2,2%), nudności (1,2%) i zawroty głowy (1,2%).

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych loperamidem chlorowodorkiem w badaniach klinicznych (leczenie ostrej i przewlekłej biegunki), a w tabeli 2 z monitorowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych leku przedstawiono zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania loperamidu chlorowodorku w badaniach klinicznych u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Wskazanie	
	ostra biegunka (N = 2 755)	przewlekła biegunka (N = 321)
Zaburzenia układu nerwowego		
bóle głowy	często	niezbyt często
zawroty głowy	niezbyt często	często
Zaburzenia żołądka i jelit		
zaparcia, nudności, wzdęcia	często	często
bóle brzucha, dyskomfort w obrębie brzucha, suchość w jamie ustnej	niezbyt często	niezbyt często
ból w nadbrzuszu, wymioty	niezbyt często	
niestrawność		niezbyt często
zwiększenie obwodu brzucha	rzadko	
ostre zapalenie trzustki	częstość nieznana	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
wysypka	niezbyt często	

Tabela 2: Dane dotyczące działań niepożądanych loperamidu chlorowodorku po jego wprowadzeniu do obrotu

Działania niepożądane po wprowadzeniu loperamidu do obrotu nie są zróżnicowane w zależności od wskazania (ostra lub przewlekła biegunka) ani populacji, w której wystąpiły (dorośli lub dzieci). Działania niepożądane wymienione w tabeli stanowią połączenie wskazań i odnośnych populacji.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) oraz reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia układu nerwowego	senność, utrata świadomości, otępienie, obniżony poziom świadomości, hipertonia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	zwężenie źrenicy
Zaburzenia żołądka i jelit	niedrożność jelita (w tym niedrożność jelita porażenna), rozszerzenie okrężnicy (w tym toksyczne rozszerzenie okrężnicy), glossodynia (pieczenie języka)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka pęcherzowa (w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka oraz

	rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie

Dzieci

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu chlorowodoru zostało zbadane w 13 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia ostrej biegunki. Badanie obejmowało 607 pacjentów w wieku od 10 dnia życia do 13 roku życia. Ogólnie działania niepożądane loperamidu chlorowodoru występujące w tej grupie były podobne do działań niepożądanych opisywanych w przypadku badań klinicznych u dorosłych i dzieci i młodzieży powyżej 12 roku życia.

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: Departament 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

Objawy

W przypadku przedawkowania (także przedawkowania względnego związanego z zaburzeniem czynności wątroby) mogą wystąpić następujące objawy: zahamowanie czynności OUN (otępienie, zaburzenia koordynacji ruchowej, senność, zwężenie źrenic, nadmierne napięcie mięśniowe i depresja oddechowa), zatrzymanie moczu i niedrożność jelit. Dzieci mogą być bardziej, niż dorośli, wrażliwe na toksyczne działanie leku na ośrodkowy układ nerwowy.

U osób po przedawkowaniu loperamid obserwowano zdarzenia sercowe, takie jak wydłużenie odstępu QT oraz czasu trwania zespołu QRS, zaburzenia rytmu serca (Torsade de pointes), inne poważne zaburzenia rytmu komorowego, zawał serca i omdlenia (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również przypadki zgonów. Przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania, jako antidotum można podać nalokson. Ponieważ czas działania loperamidu jest dłuższy, niż naloksonu (może wynosić 1 do 3 godzin), może być potrzebne powtórne podanie naloksonu. Z tego względu pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską przynajmniej przez 48 godzin w celu wczesnego wykrycia ewentualnych objawów zahamowania czynności OUN.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące perystaltykę jelit, kod ATC: A07 DA03.

Mechanizm działania

Loperamid wiąże się z receptorami opioidowymi w ścianie jelita. W następstwie tego hamuje uwalnianie acetylocholiny i prostaglandyn, zmniejszając tym samym perystaltykę i wydłużając czas pasażu treści pokarmowej w jelitach. Loperamid zwiększa spoczynkowe napięcie zwieracza odbytu, jednocześnie zmniejszając natychmiastową potrzebę wypróżnienia (parcie na stolec).

Ze względu na duże powinowactwo loperamidu do ściany jelita i duży stopień metabolizmu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę (first-pass metabolism), loperamid prawie wcale nie przenika do krążenia ogólnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Loperamid łatwo wchłania się z jelita, lecz jest prawie całkowicie wychwytywany przez wątrobę, gdzie jest metabolizowany, sprzęgany i wydalany z żółcią.

Dystrybucja

Badania dotyczące dystrybucji u szczurów wykazują wysokie powinowactwo loperamidu do ściany jelita, głównie ze względu na skłonność do wiązania się z receptorami warstwy mięśni podłużnych.

Eliminacja

Eliminacja zachodzi głównie na drodze oksydacyjnej N-demetylacji, która jest najważniejszym szlakiem metabolicznym loperamidu. Okres półtrwania loperamidu u człowieka wynosi od 9 do 14 godzin, średnio około 11 godzin. Loperamid w postaci niezmienionej i jego metabolity wydalone są głównie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące toksyczności loperamidu prowadzone przez okres do 12 miesięcy na psach i przez okres do 18 miesięcy na szczurach nie wykazały jakiegokolwiek toksycznego wpływu z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia masy ciała i spożycia pokarmu, podczas stosowania dawek dobowych odpowiednio: do 5 mg/kg/dobę (30 razy większych, niż maksymalna dawka stosowana u człowieka, MHUL) i 40 mg/kg/dobę (240 razy większych, niż MHUL). W badaniach tych, dawki preparatu nie wywołujące działania toksycznego „No Toxic Effect Levels” (NTEL) wynosiły 1,25 mg/kg/dobę (8 razy większa, niż MHUL) u psów i 10 mg/kg/dobę (60 razy większa, niż MHUL) u szczurów laboratoryjnych.

Wyniki badań przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro*, wykazały, że loperamid nie posiada działania genotoksycznego. Nie zaobserwowano działania rakotwórczego loperamidu. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na szczurach laboratoryjnych bardzo duże dawki loperamidu (40 mg/kg/dobę – 240 razy większe, niż MHUL) zaburzały płodność i zmniejszały przeżycie płodu w związku z działaniem toksycznym na organizm matki. Mniejsze dawki nie miały wpływu na zdrowie matki i płodu oraz nie zaburzały rozwoju około- i pourodzeniowego.

W badaniach przedklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku dawek przekraczających w znacznym stopniu maksymalne dawki dla człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Nieklinicznych badania *in vitro* i *in vivo* loperamidu nie wykazują znaczącego wpływu elektrofizjologicznego na serce w zakresie stężenia terapeutycznego, nawet przy znacznym wzroście zakresu (do 47 razy). Jednakże, przy bardzo wysokim stężeniu związanym z przedawkowaniem (patrz punkt 4.4), loperamid wykazuje działanie elektrofizjologiczne na serce polegające na hamowaniu kanałów potasowych (hERG) i sodowych oraz arytmii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki Wieczko:

Żelaza tlenek żółty (E172)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Żelatyna
Woda oczyszczona

Otoczka kapsułki Korpus:

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Żelatyna
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
W opakowaniu: 8, 10, 12, 18 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Dr. Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
110 00 Praga
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24665

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018-04-04
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2022-02-25

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

2022-05-12