

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku posocznicy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym.

Patrz punkt 4.3.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volulyte 6%, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1000 ml roztworu do infuzji zawiera:

poli(O-2-hydroksyetylo)skrobia (Ph. Eur.)	60,00 g
– stopień podstawienia: 0,38 – 0,45	
– średnia masa cząsteczkowa: 130 000 Da (wytwarzana ze skrobi kukurydzianej)	
sodu octan trójwodny	4,63 g
sodu chlorek	6,02 g
potasu chlorek	0,30 g
magnezu chlorek sześciowodny	0,30 g
Elektrolity:	
Na <sup>+</sup>	137,0 mmol/l
K <sup>+</sup>	4,0 mmol/l
Mg <sup>++</sup>	1,5 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	110,0 mmol/l
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	34,0 mmol/l
Teoretyczna osmolarność:	286,5 mOsm/l
Kwasowość miareczkowlana:	<2,5 mmol NaOH/l
pH:	5,7 – 6,5

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie krystaloidami nie jest wystarczające (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania dożylnego w postaci infuzji.

**Zastosowanie produktów leczniczych zawierających hydroksyetyloskrobię (HES) należy ograniczyć do początkowego okresu przywracania objętości płynów śródnaczyniowych, z maksymalnym okresem podawania do 24 godzin.**

Początkowe 10 - 20 ml należy podawać powoli, prowadząc ścisłą obserwację pacjenta tak, aby jak najszybciej wykryć ewentualną reakcję anafilaktyczną/anafilaktoidalną.

Dawka dobowa i szybkość infuzji zależą od objętości utraconej przez pacjenta krwi, od utrzymania lub przywrócenia prawidłowych parametrów hemodynamicznych oraz od hemodylucji (efekt rozcieńczenia).

Maksymalna dawka dobowa produktu leczniczego Volulyte 6% wynosi 30 ml/kg mc.

Należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę. Leczenie należy prowadzić z ciągłym monitorowaniem hemodynamiki tak, by przerwać infuzję, gdy tylko zostaną osiągnięte odpowiednie parametry hemodynamiczne. Nie wolno przekroczyć maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

*Dzieci i młodzież:*

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci, nie zaleca się stosowania produktów HES w tej grupie wiekowej.

Instrukcja dotycząca stosowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

## 4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- posocznica;
- oparzenia;
- zaburzenia czynności nerek lub terapia nerkozastępcza;
- krwotok wewnątrzczaszkowy lub mózgowy;
- pacjenci w stanie krytycznym (zwykle pacjenci przebywający na Oddziale Intensywnej Terapii);
- przewodnienie;
- obrzęk płuc;
- odwodnienie;
- ciężka hiperkaliemia;
- ciężka hipernatremia lub ciężka hiperchloremia;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- zastoinowa niewydolność serca;
- ciężkie zaburzenia krzepnięcia;
- pacjenci po przeszczepie narządów.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej (anafilaktycznej/anafilaktoidalnej), pacjenta należy ściśle monitorować, a infuzja powinna być prowadzona z użyciem najmniejszej dawki (patrz punkt 4.8).

Zabiegi chirurgiczne i urazy:

Brak wystarczających danych z długiego okresu dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz u pacjentów po urazach. Oczekiwane korzyści ze stosowania należy wnikliwie rozważyć w stosunku do wątpliwości dotyczących długookresowego bezpieczeństwa stosowania. Należy rozważyć inne dostępne sposoby leczenia.

Wskazanie do leczenia uzupełniającego objętość płynów z użyciem HES należy starannie rozważyć, a w celu kontroli objętości płynów i dawki wymagane jest monitorowanie hemodynamiki (patrz również punkt 4.2).

Należy zawsze unikać przeciążenia płynami z powodu przedawkowania lub zbyt szybkiej infuzji. Dawka musi być dostosowana dokładnie, w szczególności u pacjentów z chorobami płuc i krążenia. Stężenia elektrolitów, równowagę płynów i czynność nerek należy ściśle monitorować.

Produkty HES są przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub w trakcie terapii nerkozastępczej (patrz punkt 4.3). Stosowanie HES należy przerwać po pierwszych objawach uszkodzenia nerek.

Zgłaszano zwiększone zapotrzebowanie na terapię nerkozastępczą do 90 dni po podawaniu roztworów HES. Zaleca się monitorowanie czynności nerek u pacjentów przez co najmniej 90 dni.

Szczególną ostrożność należy zachować podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Należy unikać ciężkiej hemodylucji wynikającej z zastosowania dużych dawek HES podczas leczenia pacjentów z hipowolemią.

Należy dokładnie monitorować parametry krzepnięcia krwi w przypadku wielokrotnego podawania. Przerwać stosowanie HES po wystąpieniu pierwszych zaburzeń krzepnięcia.

Nie jest zalecane stosowanie HES u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płuco-serca, ze względu na ryzyko nadmiernego krwawienia.

Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hiperkaliemia, hipernatremia, hipermagnezemia i hiperchloremia.

U pacjentów z zasadowicą metaboliczną i w stanach klinicznych, w których należy unikać alkalizacji, zamiast roztworów alkalizujących, takich jak Volulyte 6% należy podawać roztwory soli w postaci podobnego produktu leczniczego zawierającego HES 130/0,4 w 0,9% roztworze chlorku sodu.

#### Dzieci i młodzież:

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci, nie zaleca się stosowania produktów HES w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Brak danych dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi i odżywczymi.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych powodujących zatrzymanie potasu lub sodu.

Podczas podawania hydroksyetyloskrobi może wzrosnąć stężenie amylazy w surowicy krwi, co może wpływać na diagnostykę zapalenia trzustki – patrz punkt 4.8.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Volulyte 6% na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach z zastosowaniem dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność, jednak obserwowano zmiany płodności po podaniu dawek toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Volulyte 6% u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach z użyciem podobnego produktu leczniczego zawierającego HES 130/0,4 w 0,9% roztworze chlorku sodu, w dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Volulyte 6% powinien być stosowany u kobiet w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy potencjalna korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania hydroksyetyloskrobi do mleka ludzkiego. Brak badań dotyczących przenikania hydroksyetyloskrobi do mleka zwierząt. Decyzję dotyczącą kontynuacji/przerwania karmienia piersią lub kontynuacji/przerwania leczenia produktem leczniczym Volulyte 6% należy podjąć po ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla dziecka i korzyści z zastosowania produktu leczniczego Volulyte 6% u kobiety.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Volulyte 6% nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:  
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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Rzadko (po zastosowaniu dużych dawek):* Podczas podawania hydroksyetyloskrobi mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia krwi zależne od dawki.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Rzadko:* Produkty lecznicze zawierające hydroksyetyloskrobię mogą prowadzić do reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych (nadwrażliwość, łagodne objawy grypopodobne, bradykardia, tachykardia, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc pochodzenia niesercowego). W przypadku wystąpienia reakcji nietolerancji należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Często (zależne od dawki):* Długotrwałe podawanie dużych dawek hydroksyetyloskrobi może powodować świąd (swędzenie), który jest znanym działaniem niepożądanym hydroksyetyloskrobi. Swędzenie może nie wystąpić aż do kilku tygodni od podania ostatniej infuzji i może się utrzymywać przez miesiące.

### **Badania diagnostyczne**

*Często (zależne od dawki):* Podczas podawania hydroksyetyloskrobi może wzrosnąć stężenie amylazy w surowicy krwi, co może wpływać na diagnostykę zapalenia trzustki. Podwyższone stężenie amylazy jest spowodowane powstaniem kompleksów typu enzym – substrat zawierających amylazę oraz

hydroksyetyloskrobię, co spowalnia eliminację amylazy. Nie należy tego błędnie interpretować jako występowanie zapalenia trzustki.

*Często (zależne od dawki):* Po podaniu dużych dawek, efekt rozcieńczenia może wywołać analogiczne rozcieńczenie składników krwi, takich jak czynniki krzepnięcia i inne białka osocza oraz zmniejszenie wartości hematokrytu.

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

*Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):* Uszkodzenie wątroby.

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

*Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):* Uszkodzenie nerek.

#### 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**

Tak, jak w przypadku stosowania wszystkich płynów osoczozastępczych, przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia układu krążenia (np. obrzęku płuc). W takim przypadku należy natychmiast przerwać infuzję i, jeśli to konieczne, zastosować środek moczopędny.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: substytuty krwi i frakcje białek osocza, kod ATC: B05AA07.

Volulyte 6% jest syntetycznym koloidem służącym do zastępowania objętości osocza, którego wpływ na zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej i hemodylucję zależy od stopnia podstawienia cząsteczek grupami hydroksyetylowymi (0,4), średniej masy cząsteczkowej (130 000 Da), stężenia (6%), jak również od dawkowania i szybkości infuzji. Zawarta w produkcie leczniczym Volulyte 6% hydroksyetyloskrobia (HES 130/0,4) jest wytwarzana ze skrobi kukurydzianej woskowej i ma stopień podstawienia (współczynnik  $C_2/C_6$ ) około 8-12.

Po podaniu ochotnikom 500 ml podobnego produktu leczniczego zawierającego HES 130/0,4 (6%) w 0,9% roztworze chlorku sodu w infuzji trwającej 30 minut, zastosowana dawka powodowała względne zwiększenie objętości o około 100% w stosunku do podanej objętości, które trwało około 4 do 6 godzin.

Po izowolemicznej wymianie krwi na produkt leczniczy HES 130/0,4 w 0,9% roztworze chlorku sodu efekt objętościowy utrzymuje się przez co najmniej 6 godzin.

Volulyte 6% zawiera izotoniczną mieszaninę zawierającą jony: sodu ( $\text{Na}^+$ ), potasu ( $\text{K}^+$ ), magnezu ( $\text{Mg}^{++}$ ), chlorkowe ( $\text{Cl}^-$ ) i octanowe ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ). Octan jest anionem ulegającym procesowi metabolizmu, który jest utleniany w różnych narządach i ma działanie alkalizujące.

Volulyte 6% zawiera zredukowaną ilość chlorków i dlatego przeciwdziała rozwinięciu się hiperchloremicznej kwasicy metabolicznej, szczególnie kiedy wymagane jest podanie dużej dawki infuzji lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

W chirurgii serca stężenie chlorków było znacząco niższe i zaobserwowano, iż niedobór zasad jest mniejszy po podaniu produktu leczniczego Volulyte 6% w porównaniu z produktem leczniczym HES 130/0,4 (6%) w 0,9% roztworze chlorku sodu.

#### Dzieci:

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci, nie zaleca się stosowania produktów HES w tej grupie wiekowej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka hydroksyetyloskrobi jest złożona, zależna od masy cząsteczkowej i głównie od stopnia podstawienia cząsteczek oraz wzoru podstawienia (współczynnik  $C_2/C_6$ ). Po podaniu dożylnym, cząsteczki mniejsze od progu nerkowego (60 000 – 70 000 Da) są szybko wydzielane do moczu, zaś większe cząsteczki są metabolizowane przez  $\alpha$ -amylazę osoczną zanim produkty rozkładu zostaną wydalone przez nerki.

Średnia masa cząsteczkowa *in vivo* w osoczu bezpośrednio po infuzji roztworu HES 130/0,4 wynosi 70 000 – 80 000 Da i przez cały czas trwania leczenia utrzymuje wartość przewyższającą próg nerkowy.

Objętość dystrybucji wynosi około 5,9 litra. W ciągu 30 minut po zakończeniu infuzji stężenie w osoczu roztworu HES 130/0,4 (6%) wynosi nadal 75% stężenia maksymalnego. Po 6 godzinach stężenie w osoczu zmniejsza się do 14%. Po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 500 ml, stężenie hydroksyetyloskrobi w osoczu wraca do wartości niemal wyjściowych po 24 godzinach.

Po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 500 ml roztworu HES 130/0,4 (6%) klirens osoczowy wynosił 31,4 ml/min., zaś wartość  $\text{AUC } 14,3 \text{ mg/ml} \times \text{godz.}$ , co wskazuje na nieliniową farmakokinetykę. Po jednorazowym podaniu 500 ml produktu leczniczego, okresy półtrwania w osoczu wynosiły odpowiednio:  $t_{1/2 \alpha} = 1,4 \text{ godz.}$ ;  $t_{1/2 \beta} = 12,1 \text{ godz.}$

Po podaniu tej samej dawki (500 ml) pacjentom ze stabilną, łagodną do ciężkiej, niewydolnością nerek, wartość  $\text{AUC}$  zwiększała się 1,7-krotnie (95% przedział ufności: 1,44 do 2,07) u pacjentów z wartością  $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 50 \text{ ml/min.}$  w porównaniu z grupą o wartości  $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50 \text{ ml/min.}$  Niewydolność nerek nie ma wpływu na końcowy okres półtrwania oraz najwyższe stężenie hydroksyetyloskrobi (HES). Osiągając wartość  $\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 30 \text{ ml/min.}$ , w moczu można było wykryć 59% produktu leczniczego, zaś przy wartości  $\text{Cl}_{\text{Cr}} 15 \text{ do } 30 \text{ ml/min.}$  – 51%.

Po podaniu ochotnikom 500 ml/dobę 10% roztworu HES 130/0,4 przez okres 10 dni, nie zaobserwowano znaczącej kumulacji w osoczu. W modelu eksperymentalnym na szczurach, po wielokrotnych dawkach 0,7 g/kg mc./dobę HES 130/0,4 przez 18 dni, kumulacja w tkankach po 52 dniach od ostatniego podania wynosiła 0,6% całkowitej podanej dawki.

W dalszych badaniach farmakokinetycznych, ośmiu stabilnych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease - ESRD), wymagających dializy, otrzymało pojedynczą dawkę 250 ml (15 g) roztworu HES 130/0,4 (6%).

Dawka roztworu HES wynosząca 3,6 g (24%) była usuwana z organizmu w ciągu 2-godzinnej dializy (500 ml dializatu na minutę, Filter HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Niemcy). Po 24 godzinach średnie stężenie roztworu HES w osoczu wynosiło 0,7 mg/ml. Po 96 godzinach

średnie stężenie roztworu HES w osoczu wynosiło 0,25 mg/ml. Roztwór HES 130/0,4 (6%) jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów leczonych dializami (patrz punkt 4.3).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Toksyczność przewlekła

Dożylna infuzja 9 g hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym Volulyte 6%/kg mc./dobę u szczurów i psów przez 3 miesiące nie wywołała objawów zatrucia, z wyjątkiem toksyczności wynikającej ze zwiększonego obciążenia nerek i wątroby, wchłonięcia i metabolizmu hydroksyetyloskrobi w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, mięszu wątroby i innych tkankach powiązanych z niefizjologicznym stanem, w jakim zwierzęta znajdowały się podczas testu.

Najniższa dawka toksyczna hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym Volulyte 6% wynosi ponad 9 g/kg mc./dobę, co jest ilością przynajmniej 5 razy większą niż maksymalne dawki stosowane podczas leczenia ludzi.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Rodzaj hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym Volulyte 6% nie wykazywał właściwości teratogennych u szczurów i królików. Letalny wpływ na zarodki królików zaobserwowano po zastosowaniu dawki 5 g HES 130/0,4 (50 ml produktu leczniczego Voluven 10%) na kg masy ciała/dobę. U szczurów wstrzyknięcie 5 g HES 130/0,4 (50 ml produktu leczniczego Voluven 10%) na kg masy ciała/dobę w postaci bolusa w okresie ciąży i laktacji zmniejszało masę ciała potomstwa i wywoływało opóźnienia w rozwoju. Jednakże działanie fetotoksyczne na zarodki szczurów i królików obserwowano jedynie po podaniu matkom dawek toksycznych, które są 2,8 razy większe niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. U samic zaobserwowano objawy przeciążenia płynami.

W badaniach płodności na szczurach obserwowano, że tylko najwyższa, toksyczna dla samic dawka 5 g/kg mc. hydroksyetyloskrobi (HES 130/0,4) podawana w postaci bolusa powodowała nieznaczne zmniejszenie liczby ciałek żółtych i miejsc implantacji, a w konsekwencji – średniej liczby płodów. Taka dawka jest 2,8 razy większa niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek  
Kwas solny  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W przypadku braku badań zgodności, nie należy mieszać produktu leczniczego Volulyte 6% z innymi produktami leczniczymi.

### 6.3 Okres ważności

#### *a) Okres ważności produktu leczniczego w opakowaniu do sprzedaży:*

Worek poliolefinowy typu **freeflex**: 3 lata  
Pojemnik polietylenowy KabiPac: 3 lata

#### *b) Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania:*

Produkt leczniczy powinien być użyty bezpośrednio po otwarciu opakowania.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.  
Nie zamrażać.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Worek poliolefinowy (*freeflex*) umieszczony w worku zewnętrznym:

1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 35 x 250 ml, 40 x 250 ml;

1 x 500 ml, 15 x 500 ml, 20 x 500 ml.

Pojemnik polietylenowy KabiPac:

1 x 250 ml, 10 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml; 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Stosować bezpośrednio po otwarciu butelki lub worka.

Niezużyty roztwór należy zniszczyć.

Należy stosować jedynie roztwór przezroczysty, wolny od cząstek stałych, z nieuszkodzonego opakowania.

Przed zastosowaniem produktu leczniczego należy usunąć ochronny worek zewnętrzny z poliolefinowego worka (*freeflex*).

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D-61346 Bad Homburg v.d.H.

Niemcy

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14844

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.08.2017 r.

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

05.11.2023 r.

ZATWIERDZONE

zgodnie z decyzją nr:

DE/H/xxxx/WS/1452

dn. 05.11.2023 r.

Małgorzata Czekierda-Kurczab  
Dyrektor Rejestracji, Bezpieczeństwa  
Farmakoterapii i Jakości