

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vesanoid, 10 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

1 kapsułka zawiera 10 mg tretynoiny (kwasu all-trans retinowego) (*Tretinoinum*)

Substancje pomocnicze:

1 kapsułka zawiera 107,92 mg oleju sojowego.

Otoczka kapsułki zawiera 0,96-1,46 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki miękkie

Owalne, żółto-czerwone kapsułki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vesanoid (tretynoina) jest wskazany w celu indukcji remisji w przebiegu ostrej białaczki promielocytowej (APL; AML-M3 według klasyfikacji FAB):

- u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni,
- u pacjentów, u których wystąpił nawrót po zastosowaniu standardowej chemioterapii (antracyklina i arabinozyd cytozyny lub równoważne schematy leczenia),
- u pacjentów opornych na chemioterapię.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana całkowita dawka dobową wynosi 45 mg/m² powierzchni ciała, w dwóch równo podzielonych dawkach, przyjmowanych doustnie (średnio 8 kapsułek dziennie w przypadku dawki dla dorosłych).

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy żuć. Zalecane jest przyjmowanie kapsułek podczas posiłku lub wkrótce po nim.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tretynoiny u dzieci są ograniczone.

Dzieci mogą być leczone dawką 45 mg/m² powierzchni ciała, o ile nie występują ciężkie działania niepożądane. Zmniejszenie dawki należy rozważyć w szczególności w przypadku dzieci, u których występują niepoddające się leczeniu bóle głowy.

Leczenie należy kontynuować do momentu uzyskania całkowitej remisji lub maksymalnie przez 90 dni.

Z uwagi na ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek, w celu zachowania ostrożności należy zmniejszyć tym pacjentom dawkę dobową do 25 mg/m² powierzchni ciała.

Chemioterapię opartą na antracyklinach w pełnych dawkach powinno się dołączać do schematu leczenia z zastosowaniem tretynoiny według następujących zasad (patrz punkt 4.4):

- Jeżeli liczba leukocytów na początku leczenia jest większa niż $5 \times 10^9/l$, chemioterapię należy rozpocząć równocześnie z podawaniem tretynoiny w pierwszym dniu leczenia.
- Jeżeli liczba leukocytów na początku leczenia jest mniejsza niż $5 \times 10^9/l$, ale szybko zwiększa się w trakcie stosowania tretynoiny, chemioterapię należy **niezwłocznie** dołączyć do schematu leczenia, gdy tylko liczba leukocytów będzie większa niż $6 \times 10^9/l$ w piątym dniu leczenia lub większa niż $10 \times 10^9/l$ w dziesiątym dniu, lub większa niż $15 \times 10^9/l$ w 28 dniu.
- U wszystkich innych pacjentów należy zastosować chemioterapię natychmiast po uzyskaniu remisji.

W przypadku dołączenia chemioterapii do leczenia tretynoiną z powodu hiperleukocytozy, zmiana dawki tretynoiny nie jest konieczna.

Po zakończeniu leczenia tretynoiną i pierwszego cyklu chemioterapii należy zastosować chemioterapię konsolidującą opartą na antracyklinie, na przykład w postaci dodatkowych dwóch cykli podawanych w odstępie od 4 do 6 tygodni.

U niektórych pacjentów stężenie tretynoiny w osoczu może znacząco zmniejszać się pomimo ciągłego podawania leku.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Vesanoid jest przeciwwskazany, jeśli:

- u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na tretynoinę, retynoidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią (patrz punkt 4.6),
- pacjent przyjmuje tetracykliny (patrz punkt 4.5),
- pacjent przyjmuje witaminę A (patrz punkt 4.5),
- u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na soję lub orzeszki ziemne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tretynoinę należy podawać pacjentom z ostrą białaczką promielocytową wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych lub onkologicznych.

Leczenie wspomagające u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (na przykład zapobieganie krwawieniom i wczesne leczenie zakażeń) powinno być kontynuowane podczas leczenia tretynoiną. Należy prowadzić częstą kontrolę profilu hematologicznego, układu krzepnięcia, badań czynnościowych wątroby oraz stężenia cholesterolu i triglicerydów.

W badaniach klinicznych często obserwowano hiperleukocytozę (w 75% przypadków), czasami związaną z „zespołem kwasu retinowego”. Zespół kwasu retinowego był opisywany u wielu pacjentów z ostrą białaczką promielocytową leczonych tretynoiną (do 25% w niektórych ośrodkach).

Zespół kwasu retinowego charakteryzuje się gorączką, dusznością, ostrą niewydolnością oddechową, naciekami w płucach, wysiękami w jamie opłucnej i osierdza, niedociśnieniem, obrzękiem, zwiększeniem masy ciała, niewydolnością wątroby, nerek i niewydolnością wielonarządową.

Zespół kwasu retinowego często wiąże się z hiperleukocytozą i może prowadzić do zgonu.

Częstość występowania zespołu kwasu retinowego zmniejsza się, jeżeli do schematu leczenia tretynoiną zostanie dołączona pełna dawka chemioterapii w zależności od liczby krwinek białych.

Aktualne zalecenia terapeutyczne i sposób podawania zostały szczegółowo przedstawione w punkcie 4.2.

Jeżeli u pacjenta występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe związane z tym zespołem, należy niezwłocznie zastosować leczenie deksametazonem (10 mg co 12 godzin maksymalnie przez 3 dni lub do momentu ustąpienia objawów).

W przypadku zespołu kwasu retinowego o nasileniu umiarkowanym lub znacznym należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia produktem Vesanoid.

Produkt Vesanoid może wywoływać objawy idiopatycznego nadciśnienia śródczaszkowego, które powinny być leczone według standardowych metod praktyki klinicznej. U pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na takie leczenie należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu Vesanoid.

W przypadku zespołu Sweeta lub ostrego neutrofilowego zapalenia skóry z gorączką, odnotowano zdecydowaną poprawę po leczeniu kortykosteroidami.

W pierwszym miesiącu leczenia istnieje ryzyko zakrzepów (zarówno żylnych, jak i tętniczych), które mogą dotyczyć każdego układu narządów wewnętrznych (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Vesanoid w połączeniu z lekami przeciwfibrinolitycznymi, takimi jak kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy i aprotynina (patrz punkt 4.5).

Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy z uwagi na możliwość wystąpienia hiperkalcemii.

Produkty antykoncepcyjne zawierające progesteron w bardzo małych dawkach („minipigułki”) są nieodpowiednią metodą zapobiegania ciąży podczas leczenia tretynoiną (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

Produkt leczniczy zawiera sorbitol. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tetracykliny: leczenie skojarzone z zastosowaniem retynoidów może spowodować wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Ponieważ tetracykliny również mogą zwiększać ciśnienie śródczaszkowe, pacjentów nie wolno leczyć równocześnie tretynoiną i tetracyklinami (patrz punkt 4.3).

Witamina A: Podobnie jak w przypadku innych retynoidów, tretynoiny nie wolno podawać w skojarzeniu z witaminą A z uwagi na możliwość zaostrzenia objawów hiperwitaminozy A (patrz punkt 4.3).

Wpływ pożywienia na biodostępność tretynoiny nie został ustalony. Ponieważ wiadomo, że biodostępność retynoidów jako grupy zwiększa się, jeśli przyjmowane są z pokarmem, zaleca się podawanie tretynoiny podczas posiłku lub wkrótce po jego spożyciu.

Ponieważ tretynoina jest metabolizowana w wątrobie przez układ cytochromu P450, istnieje możliwość zmiany parametrów farmakokinetycznych u pacjentów otrzymujących równocześnie inne leki, które pobudzają lub hamują ten układ enzymatyczny. Leki, które na ogół pobudzają aktywność enzymów wątrobowych należących do układu cytochromu P450, to m.in. ryfampicyna, glikokortykoidy, fenobarbital i pentobarbital. Leki, które zazwyczaj hamują aktywność enzymów wątrobowych należących do układu cytochromu P450, to ketokonazol, cymetydyna, erytromycyna, werapamil, diltiazem i cyklosporyna. Brak danych świadczących o zwiększeniu lub zmniejszeniu skuteczności lub toksyczności tretynoiny wynikających z równoczesnego stosowania tych leków.

Przypadki powikłań zakrzepowych prowadzących do zgonu były rzadko opisywane u pacjentów leczonych równocześnie kwasem all-transretinowym i lekami przeciwfibrinolitycznymi, takimi jak kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy i aprotynina (patrz punkt 4.4). Dlatego, w przypadku stosowania kwasu all-transretinowego w połączeniu z tymi lekami należy zachować ostrożność.

Brak danych dotyczących możliwych interakcji farmakokinetycznych między tretynoiną a daunorubicyną lub AraC.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Każda z uwag wymienionych poniżej powinna być rozpatrywana po uwzględnieniu stopnia nasilenia choroby i konieczności pilnego leczenia.

Ciąża: produkt leczniczy Vesanoide zawiera retynoid podobny do witaminy A. Dlatego produkt Vesanoide nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę. Tretynoina stosowana w okresie ciąży wywołuje poważne wady rozwojowe. Stosowanie tretynoiny jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę podczas leczenia lub w ciągu miesiąca od jego zakończenia. Wyjątkiem jest sytuacja, kiedy z powodu nasilenia choroby i konieczności pilnego leczenia, korzyści wynikające z leczenia tretynoiną są większe niż ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu.

W przypadku narażenia na tretynoinę w okresie płodowym (jeżeli podczas leczenia okaże się, że pacjentka jest w ciąży), ryzyko urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi jest bardzo duże, niezależnie od zastosowanej dawki lub czasu trwania leczenia.

U kobiet w wieku rozrodczym leczenie tretynoiną można rozpocząć tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki:

- Pacjentka została poinformowana przez lekarza prowadzącego o zagrożeniach wynikających z zajścia w ciążę podczas leczenia tretynoiną lub w ciągu miesiąca od jego zakończenia.
- Pacjentka zgadza się przestrzegać wymaganych sposobów skutecznego zapobiegania ciąży, czyli stosować skuteczne metody antykoncepcji w sposób nieprzerwany podczas całego okresu leczenia tretynoiną i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).
- Testy ciążowe muszą być wykonywane w odstępach comiesięcznych przez cały okres leczenia.

Jeżeli mimo tych środków ostrożności pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia tretynoiną lub w okresie do jednego miesiąca po jego zakończeniu, istnieje duże ryzyko wystąpienia ciężkich wad rozwojowych u płodu, zwłaszcza gdy tretynoina była podawana w pierwszym tryestrze ciąży.

Karmienie piersią: W przypadku rozpoczęcia leczenia tretynoiną należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Vesanoide wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, szczególnie jeśli u pacjentów występują zawroty lub silne bóle głowy.

4.8 Działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących zalecane dawki dobowe tretynoiny, najczęściej występujące działania niepożądane odpowiadają objawom przedmiotowym i podmiotowym hiperwitaminozy A (podobnie jak w przypadku innych retynoidów).

Zespół kwasu retinowego był opisywany u wielu chorych na ostrą białaczkę promielocytową leczonych tretynoiną (do 25% w niektórych ośrodkach). Zespół kwasu retinowego charakteryzuje się gorączką, dusznością, ostrą niewydolnością oddechową, naciekami w płucach, wysiękami w jamie opłucnej i osierdza, niedociśnieniem, obrzękiem, zwiększeniem masy ciała, niewydolnością wątroby, nerek i niewydolnością wielonarządową. Zespół kwasu retinowego często wiąże się z

hiperleukocytozą i może prowadzić do zgonu. Zapobieganie wystąpieniu zespołu kwasu retinowego i jego leczenie – patrz punkt 4.4.

W trakcie prowadzonych badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano dodatkowo następujące działania niepożądane:
(„częstość nieznana” odnosi się do okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Częstość nieznana: Martwicze zapalenie powięzi.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstość nieznana: Trombocytemia, bazofoilia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Zmniejszenie łaknienia.

Częstość nieznana: Hiperkalcemia.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Stan splątania, lęk, depresja, bezsenność.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Ból głowy, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe, zawroty głowy, parestezje.

Częstość nieznana: Incydent naczyniowo-mózgowy.

Zaburzenia oka:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Zaburzenia widzenia, zaburzenia spojówki.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Osłabienie słuchu.

Zaburzenia serca:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Zaburzenia rytmu serca.

Częstość nieznana: Zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Nagłe zaczerwienienie skóry twarzy.

Częstość nieznana: Zakrzepica, zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Niewydolność oddechowa, suchość błony śluzowej nosa, astma.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Suchość w ustach, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zapalenie trzustki, zapalenie czerwieni wargowej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Rumień, wysypka, świąd, łysienie, nadmierna potliwość.

Częstość nieznana: Rumień guzowaty, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Ból kości.

Częstość nieznana: Zapalenie mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Częstość nieznana: Zawał nerki.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Częstość nieznana: Owrzodzenie narządów płciowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Ból w klatce piersiowej, dreszcze, złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Częstość nieznana: Zwiększenie stężenia histaminy we krwi.

Decyzja o przerwaniu lub kontynuacji leczenia powinna być podejmowana w oparciu o ocenę korzyści wynikających z leczenia w stosunku do stopnia nasilenia działań niepożądanych.

Działanie teratogenne: patrz punkt 4.6.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tretynoiny u dzieci są ograniczone. Istnieje kilka doniesień dotyczących zwiększonej toksyczności u dzieci leczonych tretynoina, zwłaszcza w postaci rzekomego guza mózgu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania kwasu all-trans retinowego mogą wystąpić odwracalne objawy hiperwitaminozy A (ból głowy, nudności, wymioty, objawy śluzówkowo-skinne).

Zalecana dawka w ostrej białaczce promielocytowej wynosi jedną czwartą maksymalnej dawki tolerowanej u pacjentów z guzami litymi i jest mniejsza niż maksymalna dawka tolerowana u dzieci.

Brak swistego sposobu leczenia w przypadku przedawkowania, ważne jest jednak, aby pacjent był leczony na specjalistycznym oddziale hematologicznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek cytostatyczny - wpływający na różnicowanie komórek
kod ATC: L01XX14

Tretynoina jest naturalnym metabolitem retinolu i należy do grupy retynoidów, w skład której wchodzi naturalne i syntetyczne analogi retinolu.

W badaniach tretynoiny *in vitro* wykazano indukcję różnicowania i hamowanie proliferacji komórek w transformowanych liniach komórkowych układu krwiotwórczego, w tym również w liniach komórkowych ludzkiej białaczki szpikowej.

Połączenie tretynoiny z chemioterapią wydłuża czas przeżycia i zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu z samą chemioterapią.

Mechanizm działania w ostrej białaczce promielocytowej nie jest znany, ale może wynikać z modyfikacji wiązania tretynoiny z jądrowym receptorem kwasu retinowego (ang. nuclear retinoid acid receptor, RAR), jako że receptor RAR alfa ulega modyfikacji pod wpływem fuzji z białkiem o nazwie PML.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tretynoina jest endogennym metabolitem witaminy A, który w normalnych warunkach występuje w osoczu.

Po podaniu doustnym tretynoina wchłania się w przewodzie pokarmowym, a maksymalne stężenia w osoczu u zdrowych ochotników uzyskiwane są po 3 godzinach.

Stężenia tretynoiny w osoczu charakteryzuje duża zmienność międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza.

Tretynoina jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza. Po osiągnięciu stężenia maksymalnego, stężenia w osoczu zmniejszają się przy średnim okresie półtrwania fazy eliminacji wynoszącym 0,7 godziny. Stężenia w osoczu wracają do poziomu endogenego po upływie od 7 do 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki 40 mg. Nie obserwuje się kumulacji po zastosowaniu wielokrotnych dawek. Tretynoina nie jest zatrzymywana w tkankach ustroju.

Po doustnym podaniu dawki tretynoiny znakowanej radioizotopem, około 60% radioaktywności ulegało wydaleniu z moczem, a około 30% z kałem. Metabolity wykrywane w moczu powstały w wyniku reakcji utlenienia i sprzęgania z kwasem glukuronowym.

Podczas ciągłego podawania leku może dochodzić do zmniejszenia jego stężenia w osoczu, prawdopodobnie w wyniku indukcji enzymów układu cytochromu P450, co prowadzi do zwiększenia klirensu i zmniejszenia biodostępności po podaniu dawek doustnych.

Obecnie brak danych dotyczących możliwych interakcji tretynoiny z daunorubicyną.

Konieczność zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie została zbadana. W celu zachowania ostrożności należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane po doustnym podaniu tretynoiny u zwierząt wskazują, że związek ten charakteryzuje się bardzo niską toksycznością ostrą u wszystkich badanych gatunków.

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że toksyczność ostra tretynoiny po podaniu doustnym była mała u wszystkich badanych gatunków. Po dłuższym czasie stosowania leku szczury wykazywały zależny od dawki i czasu rozpad substancji międzykomórkowej kości, zmniejszenie liczby erytrocytów i toksyczne zmiany w nerkach i jądrach.

U psów występowały głównie zaburzenia spermatogenezy i rozrost szpiku kostnego.

Główne metabolity tretynoiny (4-okso-tretynoina, izotretynoina i 4-okso-izotretynoina) są mniej skuteczne niż tretynoina pod względem indukcji różnicowania ludzkich komórek białaczkowych (HL-60).

Badania toksyczności podostrej i przewlekłej u szczurów wskazują, że dawka doustna, przy której nie obserwuje się szkodliwych zmian, jest równa lub mniejsza niż 1 mg/kg mc./dobę; u psów dawka 30 mg/kg mc./dobę wywoływała efekty toksyczne, w tym zmniejszenie masy ciała oraz zmiany w obrębie skóry i jąder.

Badania toksyczności reprodukcyjnej u zwierząt wykazały działanie teratogenne tretynoiny.

Nie stwierdzono działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Wosk pszczeli żółty
Uwodorniony olej sojowy
Częściowo uwodorniony olej sojowy
Olej sojowy

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Glicerol (E 422)
Karion 83: Sorbitol (E 420), Mannitol (E 421), skrobia (kukurydziana)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30° C, w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w szczelnie zamkniętych butelkach w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła bursztynowego, zawierające 100 kapsułek.

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

Przygotowanie do stosowania: Bez szczególnych wymagań.

Usuwanie pozostałości: Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp. z o.o.
Ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa
Polska

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

R/6683

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

10.05.1996 / 11.05.2001 / 01.08.2006 / 28.05.2007 / 12.12.2008 /

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO