

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPO-PROVERA, 50 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań
DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 50 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*).
Fiolka 3 ml zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu.

1 ml zawiesiny zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*).
Fiolki 3,3 ml zawiera 500 mg medroksyprogesteronu octanu.
Fiolka 6,7 ml zawiera 1000 mg medroksyprogesteronu octanu.

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.
Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- leczenie wspomagające i (lub) paliatywne w przypadku wznowy lub wystąpienia przerzutów raka endometrium lub nerek;
- leczenie w przypadku wznowy lub wystąpienia przerzutów raka piersi u kobiet po menopauzie.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Rak endometrium lub nerek: na początku terapii zaleca się dawki od 400 do 1000 mg medroksyprogesteronu octanu na tydzień, podawanego domięśniowo. Jeśli wystąpi poprawa w ciągu kilku tygodni lub miesięcy oraz, gdy stan pacjenta wydaje się stabilny, istnieje możliwość zastosowania dawki podtrzymującej, 400 mg miesięcznie.

Rak piersi: zalecany schemat dawkowania to 500 mg do 1000 mg medroksyprogesteronu octanu na dobę domięśniowo przez 28 dni. Następnie należy stosować dawki podtrzymujące wynoszące 500 mg dwa razy w tygodniu tak długo, jak długo pacjentka reaguje na leczenie.

4.3. Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na medroksyprogesteronu octan lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża lub podejrzenie ciąży,
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych do chwili ustalenia ostatecznego rozpoznania oraz wykluczenia nowotworu złośliwego narządów rodnych,
- zmiany w obrębie piersi o nieustalonej etiologii,
- ciężka niewydolność wątroby,
- czynne zakrzepowe zapalenie żył, bądź też aktualnie występujące lub podawane w wywiadzie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub choroba naczyń mózgowych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zachować szczególną ostrożność w przypadku znanej nadwrażliwości na steroidy inne niż medroksyprogesteronu octan.
- Należy zdiagnozować każde nieoczekiwane krwawienie z dróg rodnych, jakie wystąpi w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem.
- Medroksyprogesteronu octan może powodować, w mniejszym lub większym stopniu, zatrzymanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentek ze współistniejącymi chorobami takimi jak: padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek, w których zwiększenie masy ciała lub retencja płynów może spowodować pogorszenie stanu pacjenta.
- Podczas leczenia medroksyprogesteronu octanem konieczna jest staranna obserwacja pacjentek z depresją w wywiadzie.
- U niektórych pacjentek w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem mogą wystąpić objawy odpowiadające depresji przedmiesiączkowej.
- U niektórych osób przyjmujących medroksyprogesteronu octan może dojść do zmniejszenia tolerancji glukozy. Pacjentki z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji podczas stosowania produktu.
- W przypadku przekazywania wycinka błony śluzowej macicy lub wycinka z kanału szyjki macicy do badania histopatologicznego należy poinformować histopatologa (lub laboratorium) o stosowaniu medroksyprogesteronu octanu.
- Stosowanie medroksyprogesteronu octanu może zmniejszać stężenia następujących biomarkerów hormonalnych:
 - a) steroidy w osoczu i (lub) w moczu (np. kortyzol, estrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
 - b) gonadotropiny w osoczu i (lub) w moczu (np. LH i FSH)
 - c) globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG)
- Medroksyprogesteronu octan stosowany we wskazaniach onkologicznych może również powodować częściową niewydolność nadnerczy (zmniejszenie reaktywności ze strony osi przysadkowo-nadnerczowej) w trakcie prób z podawaniem metyraponu. Dlatego zdolność kory nadnerczy do reagowania na ACTH należy ocenić przed podaniem metyraponu.
- Jeżeli u pacjentki wystąpi nagle częściowa lub całkowita utrata wzroku lub wystąpi wytrzeszcz, podwójne widzenie lub migrena, należy przerwać podawanie produktu i przeprowadzić dokładniejsze badania okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zmian w naczyniach siatkówki, nie należy kontynuować podawania produktu.
- Stosowanie medroksyprogesteronu octanu może prowadzić do wystąpienia objawów przypominających zespół Cushinga.
- Po podaniu pojedynczej dawki, lub kilku dawek medroksyprogesteronu octanu w postaci do wstrzykiwań może wystąpić wydłużony okres braku jajczkowania z zanikiem miesiączki i (lub) mogą pojawić się nieregularne cykle miesiączkowe.

Wpływ na gęstość mineralną tkanki kostnej.

Nie ma badań oceniających wpływ wysokich dawek medroksyprogesteronu octanu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, stosowanych w onkologii na gęstość mineralną kości (ang. *Bone Mineral Density*; BMD).

U niektórych pacjentek, które stosują medroksyprogesteronu octan długotrwale, może być wskazane wykonanie oceny BMD.

Nie stwierdzono wpływu medroksyprogesteronu octanu na występowanie zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych, jednak, nie zaleca się stosowania medroksyprogesteronu octanu u pacjentek z zaburzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie. Zaleca się przerwanie leczenia medroksyprogesteronu octanem, w przypadku pacjentek, u których w trakcie leczenia rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ).

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216), które mogą powodować reakcje alergiczne (o charakterze reakcji opóźnionej).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie aminoglutetymidu z produktem DEPO-PROVERA może w istotnym stopniu zmniejszyć stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu i zmniejszyć skuteczność działania produktu DEPO-PROVERA.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu DEPO-PROVERA w ciąży jest przeciwwskazane.

U noworodków urodzonych z nieplanowanych ciąż rozpoczętych między pierwszym a drugim miesiącem od wstrzyknięcia produktu DEPO-PROVERA może wystąpić niska urodzeniowa masa ciała, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w okresie noworodkowym. Ryzyko to jest bardzo małe, gdyż takie ciążę zdarzają się bardzo rzadko. Istnieją jednak dane wskazujące na istnienie związku pomiędzy stosowaniem produktów z grupy progestagenów w pierwszym trymestrze ciąży a występowaniem zaburzeń rozwojowych w obrębie układu płciowego u płodów obu płci.

Należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu, jeżeli medroksyprogesteronu octan będzie stosowany podczas ciąży lub jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu.

Karmienie piersią

Medroksyprogesteronu octan i jego metabolity są wydzielane do mleka matki. Brak wystarczających danych sugerujących, że ich obecność może stanowić zagrożenie dla dziecka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu produktu DEPO-PROVERA na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podczas stosowania medroksyprogesteronu octanu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia endokrynologiczne	działania zbliżone do występujących po kortykosteroidach (np. takie jak w zespole Cushinga), wydłużony okres braku owulacji
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęki i (lub) zatrzymanie płynów, zmiany masy ciała, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia psychiczne	stan splątania, depresja, euforia, zmiany libido, bezsenność, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia koncentracji uwagi, senność, udar mózgu, działania zbliżone do zależnych od aktywacji układu współczulnego (np. drżenie rąk, pocenie się, nocne kurcze łydek)
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, zaćma cukrzycowa, zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego, kołatanie serca, przyspieszenie rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	zator tętnicy płucnej

piersiowej i śródpiersia	
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik, łysienie, nadmierne owłosienie, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	cukromocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmiernie obfite, zbyt skąpe), brak miesiączki, upławy nadżerka szyjki macicy, mlekotok, bolesność piersi, tkliwość sutków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, gorączka
Badania diagnostyczne	nieprawidłowa wydzielina z szyjki macicy, zmiany łąknienia, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie liczby białych krwinek i płytek krwi, hiperkalcemia, zmniejszona tolerancja glukozy, wzrost ciśnienia krwi

Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek:
- rzadkie przypadki osteoporozy w tym złamania osteoporotyczne.

4.9. Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania ma charakter objawowy i wspomagający.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, terapia hormonalna, progestageny.

Kod ATC: L02 AB 02

Medroksyprogesteronu octan (octan 17 α -hydroksy-6 α -metyloprogesteronu) jest progestagenem i pochodną progesteronu.

Medroksyprogesteronu octan podawany w dużych dawkach ma działanie przeciwnowotworowe; wykazuje skuteczność w leczeniu paliatywnym hormonozależnych nowotworów złośliwych.

Mechanizm działania

Medroksyprogesteronu octan jest syntetyczną cząsteczką progestynową (o budowie podobnej do budowy endogennego hormonu progesteronu) wywierającą szereg udowodnionych działań farmakologicznych na układ wewnątrzwydzielniczy:

- hamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych (FSH i LH);
- zmniejszanie stężenia ACTH i hydrokortyzonu we krwi;
- zmniejszanie stężenia testosteronu w krwi obwodowej;
- zmniejszanie stężenia estrogenów (w wyniku zarówno hamowania FSH, jak i indukcji enzymatycznej reduktazy wątrobowej, co prowadzi do zwiększenia klirensu testosteronu i związanego z nim zmniejszenia konwersji androgenów do estrogenów) we krwi obwodowej.

Badania kliniczne

Badania gęstości mineralnej kości

Zmiany wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD) u dorosłych kobiet

W kontrolowanym badaniu klinicznym u dorosłych kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) przez okres do 5 lat w celach antykoncepcyjnych stwierdzono zmniejszenie średniego wskaźnika BMD obszaru kręgosłupa i biodra

o 5 - 6%, wobec braku istotnej statystycznie zmiany wskaźnika BMD w grupie kontrolnej. Zmniejszenie wskaźnika BMD było bardziej zaznaczone w pierwszych dwóch latach stosowania produktu, zaś w kolejnych latach był mniejszy. Średnie obserwowane zmiany wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiły odpowiednio -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% i -5,38% po 1, 2, 3, 4 i 5 latach. Podobne były średnie redukcje wskaźnika BMD całego biodra i szyjki kości udowej.

W okresie dwóch lat po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) obserwowano częściowy powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych. Dłuższy okres stosowania produktu zmniejszał prędkość powrotu wartości wskaźnika BMD do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.4).

Zmiany BMD u kobiet w okresie młodzieńczym (12 - 18 lat)

Wstępne wyniki otwartego, nierandomizowanego badania klinicznego nad podawaniem medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo co 12 tygodni przez okres do 240 tygodni [4,6 lat]) u kobiet w okresie młodzieńczym (12 - 18 lat) w celach antykoncepcyjnych wykazały, że stosowanie produktu wiąże się z istotnym zmniejszeniem wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie zmniejszenie wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiło 2,1 % po 240 tygodniach, a w przypadku całego biodra i szyjki kości udowej – odpowiednio -6,4% i -5,4% u pacjentek, które otrzymywały ≥ 4 iniekcje przez okres 60 tygodni. Średnie zmiany BMD, obserwowane po zakończeniu leczenia wskazują, że wskaźnik BMD kręgosłupa lędźwiowego wrócił do wartości wyjściowych po około 1 roku, a wskaźnik BMD bioder po około 3 latach od zakończenia leczenia. Natomiast w przypadku pacjentek, które nie były leczone, w 240 tygodniu średnie zwiększenie wskaźnika BMD wyniosło odpowiednio 6,4% 1,7% i 1,9 % odpowiednio dla kręgosłupa lędźwiowego, całego biodra i szyjki kości udowej.

Badanie Women's Health Initiative Study (WHI)

Do części badania WHI obejmującej podawanie skojarzonej terapii CEE (ang. Conjugated Equine Estrogens; skoniugowane estrogeny końskie) (0,625 mg)/ MPA (ang. Medroksyprogesterone Acetate; medroksyprogesteronu octan) (2,5 mg) zakwalifikowano 16 608 kobiet po menopauzie w wieku 50 - 79 lat z zachowaną macicą, aby ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu do placebo w zapobieganiu wybranym chorobom przewlekłym. Podstawowym punktem końcowym była częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (zawału serca nieprowadzącego do zgonu albo zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca), przy czym wystąpienie inwazyjnego raka piersi stanowiło główny niepożądany wynik leczenia. Badanie zostało zakończone przed terminem, po przeciętnym okresie obserwacji wynoszącym 5,2 roku (planowany czas trwania: 8,5 roku), ze względu na to, że zgodnie z określoną wcześniej zasadą jego zakończenia, zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi i incydentów sercowo-naczyniowych przewyższyło określone korzyści wpływające na wartości uwzględnione we „wskaźniku ogólnym” (patrz punkt 4.4).

Po stosowaniu leczenia skojarzonego CEE/MPA stwierdzono istotne zmniejszenie częstości złamań osteoporotycznych (23%) i wszystkich złamań (24%).

Badanie Million Women Study (MWS)

Badanie MWS było prospektywnym badaniem kohortowym, do którego zakwalifikowano w Wielkiej Brytanii 1 084 110 kobiet w wieku 50 - 64 lat, z których, w głównych analizach ryzyka wystąpienia raka piersi w związku z HT (terapia hormonalna) uwzględniono 828 923 kobiety z określonym czasem, jaki upłynął od menopauzy. Ogółem 50% kobiet z badanej populacji stosowało w pewnym momencie HT. Większość kobiet stosujących HT w chwili włączenia do badania podało, że stosowały produkty zawierające wyłącznie estrogeny (41%) lub skojarzenia estrogenów z progestagenami (50%). Przeciętny okres obserwacji wynosił 2,6 roku w przypadku analiz częstości występowania nowotworów i 4,1 roku w przypadku analiz umieralności (patrz punkt 4.4).

Badania Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)

Badania HERS i HERS II były dwoma randomizowanymi, prospektywnymi badaniami nad wtórną prewencją, oceniającymi długotrwałe skutki stosowania doustnego, ciągłego leczenia skojarzeniem CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) u kobiet po menopauzie z CHD (Coronary Heart Disease, choroba wieńcowa serca) (patrz punkt 4.4, Zaburzenia układu krążenia). Do badania zakwalifikowano 2763 kobiety po menopauzie, w średnim wieku 66,7 lat, z zachowaną macicą. Przeciętny okres

obserwacji wynosił 4,1 roku w przypadku badania HERS i dodatkowo 2,7 roku w przypadku badania HERS II, (co ogółem dało okres obserwacji wynoszący 6,8 roku) (patrz punkt 4.4).

Badanie Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Do badania WHIMS, stanowiącego część badania WHI, zakwalifikowano 4532 dotychczas zdrowe kobiety po menopauzie w wieku od 65 do 79 lat, aby ocenić wpływ CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) lub wyłącznie CEE (0,625 mg) na częstość występowania prawdopodobnego otępienia w porównaniu do placebo. W odniesieniu do stosowania CEE/MPA przeciętny okres obserwacji wynosił 4,05 roku.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu domięśniowym, medroksyprogesteronu octan uwalnia się powoli, co zapewnia niewielkie, lecz długo utrzymujące się stężenie leku w osoczu. Natychmiast po wstrzyknięciu domięśniowym medroksyprogesteronu octan w dawce 150 mg/ml stężenia w osoczu wynosiły $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Dwa tygodnie później jego stężenia wynosiły $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia po podaniu dawki domięśniowej wynosi około 4 do 20 dni. Stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu stopniowo zmniejsza się i utrzymuje na względnie stałym poziomie około 1 ng/ml przez 2–3 miesiące. Oznaczalne stężenia można wykryć nawet przez 7–9 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym.

Dystrybucja: Medroksyprogesteronu octan wiąże się z białkami osocza w około 90–95%. Objętość względna dystrybucji wynosi 20 ± 3 litry. Medroksyprogesteronu octan przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową (patrz punkt 4.6). Małe stężenia medroksyprogesteronu octanu wykrywano w mleku kobiet w okresie laktacji (patrz punkt 4.6), które otrzymywały ten produkt w dawce 150 mg domięśniowo.

Metabolizm: Medroksyprogesteronu octan jest metabolizowany w wątrobie.

Wydalenie: Okres półtrwania w fazie eliminacji produktu po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym wynosi około 6 tygodni. Medroksyprogesteronu octan jest wydalany przede wszystkim z kałem, do którego przedostaje się z żółcią. Około 30% dawki domięśniowej jest wydalane z moczem po 4 dobach od podania.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, zaburzenia płodności

Wykazano, że długotrwałe domięśniowe podawanie medroksyprogesteronu octanu prowadzi do rozwoju nowotworów sutka u psów rasy beagle. Nie stwierdzono, aby podanie doustne medroksyprogesteronu octanu w postaci doustnej szczurom i myszom wywierało działanie rakotwórcze.

Med roksyprogesteronu octan nie wykazał działania mutagennego w badaniach toksyczności genetycznej *in vitro* i *in vivo*. Medroksyprogesteronu octan w dużych dawkach jest lekiem hamującym płodność – w takich dawkach powinien obniżać płodność do chwili zaprzestania leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan
Polisorbat 80
Makrogol 3350
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Brak.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

DEPO-PROVERA, 50 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań
Fiolka z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.
Fiolka zawiera 3 ml zawiesiny.

DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań
Fiolka z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.
Fiolki zawierają odpowiednio 3,3 ml lub 6,7 ml zawiesiny.

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

Wstrząsnąć przed użyciem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

DEPO-PROVERA, 50 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań. Pozwolenie nr R/1549
DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań. Pozwolenie nr R/2365

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

DEPO-PROVERA, 50 mg/ml: 12.06.1979 r./19.05.1999 r./20.07.2004 r./
10.06.2005 r./08.12.2008r./22.09.2009 r.
DEPO-PROVERA, 150 mg/ml: 02.07.1986 r./19.05.1999 r./20.07.2004 r./
20.06.2005 r./08.12.2008r./22.09.2009 r.

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