

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYDROXYCARBAMID TEVA, kapsułki, 500 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 500 mg hydroksykarbamidu (*Hydroxycarbamidum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne takie, jak:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML),
- czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- nadpłytkowość samoistna (trombocytemia),
- zwłóknienie szpiku (osteomielifibroza).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przewlekła białaczka szpikowa

W leczeniu początkowym hydroksykarbamid stosuje się zwykle w dawce dobowej 40 mg/kg masy ciała (mc.), zależnie od liczby białych krwinek. Dawkę zmniejsza się o 50 % (20 mg/kg mc. na dobę), gdy liczba białych krwinek jest mniejsza niż $20 \times 10^9/l$. Dawka jest wówczas dostosowywana indywidualnie tak, aby liczba białych krwinek utrzymywała się w zakresie 5 do $10 \times 10^9/l$. Dawkę hydroksykarbamidu należy zmniejszyć, jeżeli liczba białych krwinek jest mniejsza niż $5 \times 10^9/l$, i zwiększyć, jeżeli liczba białych krwinek jest większa niż $10 \times 10^9/l$. Jeżeli liczba białych krwinek jest mniejsza niż $2,5 \times 10^9/l$ albo liczba płytek krwi jest mniejsza niż $100 \times 10^9/l$, leczenie należy przerwać, aż nastąpi zwiększenie ich liczby do wartości bliskich prawidłowym.

Odpowiedni okres próbny dla oceny przeciwnowotworowego działania hydroksykarbamidu wynosi sześć tygodni. W przypadku znaczącego postępu choroby, leczenie hydroksykarbamidem należy przerwać. Jeśli występuje znacząca reakcja kliniczna, leczenie można kontynuować przez czas nieokreślony.

Nadpłytkowość

Leczenie nadpłytkowości samoistnej rozpoczyna się zwykle od dawki wynoszącej 15 mg/kg mc. na dobę i dostosowuje się tak, aby utrzymać liczbę płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/l$, a liczbę białych krwinek powyżej $4 \times 10^9/l$.

Czerwienica prawdziwa

Leczenie czerwienicy prawdziwej należy rozpocząć od dawki dobowej 15-20 mg/kg mc. Dawkę hydroksykarbamidu należy dostosować indywidualnie, aby wartość hematokrytu utrzymywać poniżej 45 %, a liczbę płytek krwi poniżej $400 \times 10^9/l$. U większości pacjentów można to osiągnąć, stosując hydroksykarbamid w terapii ciągłej w przeciętnej dawce od 500 do 1000 mg na dobę. Jeżeli wartość hematokrytu i liczbę płytek krwi można dostatecznie kontrolować, terapię należy kontynuować przez czas nieokreślony.

Osteomielifibroza

W leczeniu stosuje się dawkę 5 do 20 mg/kg mc./dobę w leczeniu początkowym, 10 mg/kg mc./dobę w leczeniu podtrzymującym.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na rzadkie występowanie tego typu stanów chorobowych u dzieci, nie ustalono schematu dawkowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać większą wrażliwość na działanie hydroksykarbamidu; w takim przypadku należy zastosować u nich mniejsze dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i(lub) wątroby

Brak danych na ten temat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i(lub) wątroby (patrz punkt 4.4).

UWAGA:

Zaleca się przerwanie leczenia hydroksykarbamidem, jeżeli liczba białych krwinek będzie mniejsza niż $2,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie mniejsza niż $100 \times 10^9/l$.

Działanie hydroksykarbamidu hamujące czynność szpiku kostnego ustępuje po zaprzestaniu podawania leku.

Sposób podawania

Lek podaje się doustnie.

Dawkowanie zależy od rodzaju choroby będącej wskazaniem do stosowania leku. Dawkę leku ustala się na podstawie aktualnej masy ciała albo masy należnej, jeżeli aktualna masa jest mniejsza.

Kapsułki należy połykać w całości, nie dopuszczając do ich rozpadu w jamie ustnej.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężkie zahamowanie czynności szpiku, leukopenia (poniżej $2,5 \times 10^9/l$), trombocytopenia (poniżej $100 \times 10^9/l$) lub ciężka niedokrwistość;
- ciąża i okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy regularnie kontrolować:

- parametry krwi obwodowej (morfologia, liczba krwinek białych, liczba płytek krwi, obraz odsetkowy),
- parametry czynności nerek (stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego, diurezę),
- stężenie kwasu moczowego we krwi,
- parametry czynności wątroby.

Wymienione wskaźniki należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia oraz powtarzać w trakcie leczenia hydroksykarbamidem. Stężenie hemoglobiny, całkowitą liczbę leukocytów i płytek krwi należy oznaczać przynajmniej raz w tygodniu. Jeżeli liczba krwinek białych zmniejszy się poniżej $2,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$, leczenie należy przerwać do czasu, kiedy nastąpi zwiększenie ich liczby do wartości bliskich prawidłowym.

W przypadku ciężkiej niedokrwistości przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia należy wyrównać ją, przetaczając pełną krew.

Na początku leczenia mogą wystąpić zaburzenia erytropoezy (wytwarzanie erytrocytów megaloblastycznych). Zmiany morfologiczne mogą być podobne, jak w niedokrwistości złośliwej, ale nie są związane z niedoborem witaminy B₁₂ ani kwasu foliowego.

Hydroksykarbamid może także opóźniać klirens osoczowy żelaza i zmniejszać jego wykorzystywanie przez erytrocyty, ale nie zmienia to czasu życia krwinek czerwonych.

Hydroksykarbamid należy ostrożnie stosować u pacjentów po radioterapii, po przeprowadzonej wcześniej chemioterapii, u pacjentów z nowotworami nerek, a zwłaszcza z niewydolnością nerek i wątroby. Doświadczenia u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby są ograniczone, dlatego lecząc takie osoby należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

Leczenie hydroksykarbamidem powoduje wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi (zaleca się wtedy podawanie allopurinolu, nawadnianie, ewentualnie alkalizację moczu). W białaczkach i chłoniakach na początku leczenia obserwuje się szybkie narastanie stężenia kwasu moczowego. Należy kontrolować stężenie kwasu moczowego i intensywnie nawadniać pacjenta.

U pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu hydroksykarbamidem z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych takich, jak czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość, może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W chwili obecnej nie wiadomo, w jakim stopniu ma to związek z chorobą zasadniczą lub z leczeniem hydroksykarbamidem.

Podczas leczenia hydroksykarbamidem zaleca się monitorowanie zmian skórnych, gdyż w pojedynczych przypadkach zgłaszano wystąpienie raka płaskokomórkowego skóry. Hydroksykarbamid może wywołać bolesne owrzodzenia kończyn dolnych, które są na ogół trudne do leczenia i wymagają przerwania terapii. Przerwanie podawania hydroksykarbamidu prowadzi przeważnie do ustąpienia owrzodzeń w ciągu kilku tygodni. Może wystąpić zaostrzenie rumienia spowodowanego wcześniej lub jednoczesnym napromienianiem.

W skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. NRTI) hydroksykarbamid może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych NRTI. Dlatego hydroksykarbamidu nie należy stosować w skojarzeniu z lekami przeciwretrowirusowymi (didanozyna, stawudyna) u pacjentów z zakażeniem HIV, gdyż może być przyczyną niepowodzenia kuracji i zwiększać działania toksyczne. Stwierdzono przypadki ostrego zapalenia trzustki, uszkodzenia lub niewydolność wątroby, prowadzące niekiedy do zgonu, a także obwodową neuropatię (patrz punkt 4.5).

Hydroksykarbamid może wykazywać działanie genotoksyczne. Dlatego pacjentom poddawany leczeniu tym produktem zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych podczas trwania terapii oraz przez co najmniej 3 miesiące po jej zakończeniu. Pacjentów należy poinformować o możliwości zabezpieczenia nasienia (mężczyźni) lub komórek jajowych (kobiety) przed rozpoczęciem terapii. Produktu Hydroksykarbamid TEVA nie należy stosować u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią, o ile korzyści wynikające ze stosowania leku nie przeważają nad możliwymi zagrożeniami, jakie spowoduje jego zastosowanie (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się podawania hydroksykarbamidu z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego, ze względu na ryzyko rozwoju nefropatii moczanowej. Jeżeli konieczne jest zastosowanie terapii skojarzonej, zaleca się podawanie allopurinolu.

Nie należy stosować hydroksykarbamidu w skojarzeniu z lekami przeciwretrowirusowymi u pacjentów z zakażeniem HIV. Podczas leczenia hydroksykarbamidem i didanozyną (w połączeniu ze stawudyną lub bez) u pacjentów zarażonych wirusem HIV zdarzały się przypadki ostrego zapalenia trzustki, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym. Po wprowadzeniu leku na rynek u pacjentów z HIV leczonych hydroksykarbamidem i lekami przeciwretrowirusowymi zgłaszano również występowanie uszkodzenia i niewydolności wątroby, stanowiące niekiedy zagrożenie życia. Przypadki zgonów spowodowanych niewydolnością wątroby zgłaszano najczęściej u pacjentów leczonych jednocześnie hydroksykarbamidem, didanozyną i stawudyną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących hydroksykarbamid i leki przeciwretrowirusowe, w tym didanozynę, także w połączeniu ze stawudyną, stwierdzano również przypadki neuropatii obwodowej, niekiedy ciężkiej (patrz punkt 4.4).

Działanie supresyjne hydroksykarbamidu na szpik kostny nasila się podczas jednoczesnego podawania innych leków hamujących czynność szpiku. Należy zachować ostrożność podczas podawania hydroksykarbamidu pacjentom przyjmującym jednocześnie lub uprzednio inne leki przeciwnowotworowe lub poddawanych napromienianiu, gdyż u takich pacjentów reakcje niepożądane mogą występować częściej i mieć cięższy przebieg, niż w przypadku stosowania samego hydroksykarbamidu, innych leków przeciwnowotworowych lub napromieniania. W takich przypadkach działaniami niepożądanymi są głównie: zahamowanie czynności szpiku, podrażnienie żołądka i zapalenie błon śluzowych. Może dojść do zaostrzenia rumienia spowodowanego wcześniej lub jednoczesnym napromienianiem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Leki wpływające na syntezę DNA, w tym hydroksykarbamid, są środkami potencjalnie mutagennymi. Ponieważ hydroksykarbamid jest lekiem cytotoksycznym wywołuje działanie teratogenne u różnych gatunków zwierząt.

Nie zaleca się stosowania hydroksykarbamidu w okresie ciąży chyba, że w opinii lekarza korzyść terapii przeważa nad ryzykiem uszkodzenia płodu.

Zarówno kobietom, jak i mężczyznom należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji przed leczeniem hydroksykarbamidem, w trakcie oraz co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Lek przenika do mleka matki i dlatego zaleca się przerwanie karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia hydroksykarbamidem.

Wpływ na płodność:

Hydroksykarbamid może wykazywać działanie genotoksyczne, dlatego jeśli po zakończeniu leczenia hydroksykarbamidem pacjentka zamierza zajść w ciążę, wskazana jest konsultacja genetyczna. Pacjentów należy poinformować o możliwości zabezpieczenia nasienia u mężczyzn lub komórek jajowych u kobiet przed rozpoczęciem terapii.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stosowanie leku może zaburzać sprawność psychofizyczną. Podczas leczenia hydroksykarbamidem (szczególnie podczas stosowania dużych dawek leku) nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku jest działaniem niepożądanym, które powoduje konieczność zmniejszenia dawki. Reakcje niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują często, rzadko jednak wymagają one zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia.

Poniżej podano możliwe działania niepożądane hydroksykarbamidu w zależności od częstości występowania, z podziałem na narządy i układy, których dotyczą.

Częstotliwość 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 ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zahamowanie czynności szpiku, leukopenia, zwiększona liczba megaloblastów.

Niezbyt często: małopłytkowość, niedokrwistość.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego ustępuje z chwilą przerwania leczenia.

W trakcie leczenia hydroksykarbamidem może wystąpić megaloblastoza, niepoddająca się leczeniu kwasem foliowym ani witaminą B₁₂.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, zaparcia.

Ciężkie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, anoreksja), będące rezultatem jednoczesnego leczenia hydroksykarbamidem i napromieniania, można zwykle kontrolować przerywając czasowo podawanie hydroksykarbamidu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: przemijające zaburzenie czynności kanalików nerkowych, któremu towarzyszy zwiększenie stężenia kwasu moczowego, mocznika i kreatyniny w surowicy.

Rzadko: utrudnione i bolesne oddawanie moczu.

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: ostre reakcje ze strony płuc w postaci rozlanych nacieków płucnych, duszności, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: bóle głowy, zawroty głowy, stany dezorientacji, omamy.

Zgłaszano przypadki występowania zaburzeń układu nerwowego, takich jak bóle głowy, zawroty głowy, dezorientacja, omamy i drgawki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka grudkowo-plamkowa, rumień twarzy, rumień dłoni i stóp.

Rzadko: wypadanie włosów.

Bardzo rzadko: zmiany skórne przypominające zapalenie skórno-mięśniowe, przebarwienia lub zmiany zanikowe skóry i paznokci, owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd, rogowacenie, rak skóry (płaskokomórkowy, podstawniakomórkowy), sinoczerwone grudki, łuszczenie się skóry.

Zaburzenia ogólne

Niezbyt często: nudności, wymioty, anoreksja, zapalenie jamy ustnej, gorączka polekowa, dreszcze, złe samopoczucie.

Rzadko: reakcje nadwrażliwości.

U pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu hydroksykarbamidem z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych takich, jak czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość, może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W chwili obecnej nie wiadomo, w jakim stopniu ma to związek z chorobą zasadniczą lub z leczeniem hydroksykarbamidem.

Hydroksykarbamid może obniżać klirens żelaza w osoczu i wykorzystanie żelaza przez erytrocyty. Jednakże nie wydaje się wpływać na zmianę czasu przeżycia krwinek czerwonych.

Duże dawki leku mogą wywoływać umiarkowaną senność.

Hydroksykarbamid może zaostrzyć stan zapalny błon śluzowych, będący efektem wtórnym napromieniania. Może spowodować nawrót rumienia i przebarwień we wcześniej napromienianych tkankach. W odosobnionych przypadkach, po wieloletniej codziennej terapii podtrzymującej hydroksykarbamidem zaobserwowano występowanie rumienia, zmian zanikowych skóry i paznokci, łuszczenie się skóry, sinoczerwone grudki, łysienie, zmiany skórne przypominające zapalenie skórno-mięśniowe, rogowacenie, raka skóry (płaskokomórkowego, podstawnkomórkowego), owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd i przebarwienia skóry i paznokci.

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,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przyjmujących dawki hydroksykarbamidu kilkakrotnie większe od zalecanych zaobserwowano ostre objawy śluzówkowo-skórne. Mogą wystąpić: bolesność, sinoczerwony rumień, obrzęk dłoni i podeszew stóp, po którym następuje łuszczenie się skóry rąk i stóp, nasilone uogólnione przebarwienia skóry oraz zapalenie jamy ustnej.

Leczenie doraźne polega na płukaniu żołądka, a następnie wdrożeniu leczenia podtrzymującego i kontrolowaniu czynności układu krwiotwórczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe.

Kod ATC: L01 XX 05

Hydroksykarbamid jest antymetabolitem, cytostatykiem fazowo swoistym, działającym wybiórczo na fazę S cyklu komórkowego. Lek powoduje zatrzymanie wzrostu komórek w interfazie G₁-S, co jest korzystne dla prowadzonej równocześnie radioterapii, gdyż wrażliwość komórek nowotworowych w fazie G₁ na napromienianie jest zwiększona.

Działanie produktu leczniczego polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydowej - enzymu katalizującego przekształcenie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów, a w konsekwencji na hamowaniu syntezy DNA, bez zahamowania syntezy RNA i białek. Lek także bezpośrednio uszkadza DNA, jako inhibitor odbudowy DNA.

Jednoczesne zastosowanie hydroksykarbamidu i arabinozydu cytozyny u pacjentów z chłoniakami złośliwymi, dotąd opornymi na leczenie, powoduje poprawę kliniczną u 43% pacjentów tej grupy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Hydroksykarbamid szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, nie kumuluje się. Jest częściowo metabolizowany, głównie w wątrobie, także w nerkach. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga do 2 godzin po podaniu. Średnie wartości maksymalnego stężenia są indywidualne i wynoszą 22,9 - 65,6 mg/l. Średnia wartość względnej dostępności biologicznej wynosi $108 \pm 36\%$. Okres półtrwania w osoczu krwi wynosi 3 do 4 godzin. Hydroksykarbamid w ciągu 12 godzin wydany jest w 80 % z moczem, w tym w 50 % w postaci niezmienionej oraz w niewielkiej ilości w postaci powstałego w wątrobie mocznika.

Hydroksykarbamid przenika przez barierę krew-mózg. Ulega eliminacji podczas dializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Uszkodzenie szpiku kostnego, zanik grudek limfatycznych w śledzionie oraz zmiany zwyrodnieniowe w naskórku jelita cienkiego i grubego są objawami toksyczności, które obserwowano w trakcie badań prowadzonych na zwierzętach. Należy rozważyć ryzyko wystąpienia podobnych objawów u ludzi.

W badaniach na różnych gatunkach zwierząt (szczury, myszy, króliki) lek wykazywał działanie teratogenne i genotoksyczne w konwencjonalnie stosowanych testach.

Dane dotyczące działania rakotwórczego są ograniczone. 12-miesięczne badanie przeprowadzone na myszach, u których obserwowano występowanie nowotworów płuc, nie wykazało działania rakotwórczego hydroksykarbamidu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana

W skład kapsułki żelatynowej twardej wchodzi: żelatyna, tytanu dwutlenek, indygotyna, czerwień koszenilowa, żółcień chinolinowa, żelaza tlenek czerwony.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 kapsulek w woreczku PE zgrzewanym, pakowanym wraz z ulotką dla pacjenta i żelem krzemionkowym pełniącym funkcję osuszacza do puszek aluminiowej z membraną aluminiową i wieczkiem.

lub

100 kapsulek w 250 ml butelce PE z zakrętką PP, pakowanej wraz z ulotką dla pacjenta i żelem krzemionkowym pełniącym funkcję osuszacza w pudełko tekturowe.

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

Należy stosować odpowiednie procedury dotyczące postępowania z lekami przeciwnowotworowymi i ich przechowywania.

Zaleca się noszenie ubrania ochronnego przez personel medyczny stykający się z moczem pacjentów leczonych hydroksykarbamidem (do 48 godzin od zakończenia terapii).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2312

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.01.1973

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.03.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO