

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisplatin-Ebewe, 0,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 0,5 mg cisplatyny (*Cisplatinum*).

1 fiolka 20 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny.

1 fiolka 50 ml koncentratu zawiera 25 mg cisplatyny.

1 fiolka 100 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml koncentratu zawiera 3,54 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne).

Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć przed zastosowaniem (patrz punkt 6.6).

Rozcieńczony roztwór należy podawać tylko w infuzji dożylniej (patrz niżej). Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylniej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną (patrz punkty 4.4 i 6.2).

Dawkowanie

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii wielolekowej.

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka wynosząca od 50 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni,
- od 15 do 20 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii wielolekowej, jej dawkę należy zmniejszyć. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni.

Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności wymienionymi w punkcie 4.4.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6) należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia pacjenta w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylniej jeden z poniższych roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu,
- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1).

Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny:
infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny:
infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylne podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² pc.

W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.

4.3 Przeciwwskazania

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

Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego

Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.

Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.6).

Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cisplatyna reaguje z metalicznym glinem, w wyniku czego powstaje czarny osad platyny. Dlatego należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylnych, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.

Produkt Cisplatin-Ebewe może być podawany jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań możliwe jest tylko wtedy, gdy ustalone zostało odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną, w trakcie jego trwania i po zakończeniu konieczne jest skontrolowanie:

- czynności nerek;
- czynności wątroby;
- czynności krwiotwórczej (liczby krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi);
- stężenia elektrolitów w surowicy (wapnia, sodu, potasu, magnezu);

Badania te trzeba powtarzać co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną.

Cisplatynę można podać powtórnie po osiągnięciu prawidłowych wartości:

- stężenia kreatyniny w surowicy ($\leq 130 \mu\text{mol/l}$, co odpowiada $1,5 \text{ mg/dl}$);
- stężenia mocznika w surowicy ($< 25 \text{ mg/dl}$);
- liczby krwinek białych ($> 4000/\mu\text{l}$ [$> 4,0 \times 10^9/\text{l}$]);
- liczby płytek krwi ($> 100\,000/\mu\text{l}$ [$100 \times 10^9/\text{l}$]);
- prawidłowego audiogramu.

Dowodzono, że cisplatyna ma kumulujące się wraz z dawką działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne. Toksyczne działanie cisplatyny mogą nasilać jednocześnie stosowane inne produkty lecznicze o szkodliwym działaniu na wymienione narządy i układy.

Działanie nefrotoksyczne

Cisplatyna powoduje ciężkie, kumulacyjne działanie nefrotoksyczne, które mogą nasilić antybiotyki aminoglikozydowe.

Nefrotoksyczne działanie cisplatyny można zminimalizować zapewniając wydalanie moczu w ilości co najmniej 100 ml na godzinę. Odpowiednią diurezę można uzyskać przez właściwe nawodnienie pacjenta przed podaniem cisplatyny (podanie dożylne 2 litrów odpowiedniego płynu) i po zakończeniu infuzji cisplatyny (zaleca się podanie w ciągu doby płynu w ilości $2500 \text{ ml/m}^2 \text{ pc.}$). Jeśli znaczące nawodnienie nie wystarcza do utrzymania odpowiedniego wydalania moczu, można zastosować diurezę osmotyczną (np. podać mannitol).

Neuropatie

Opisywano przypadki ciężkich neuropatii. Neuropatie mogą być nieodwracalne i mogą objawiać się parestezją, zniesieniem odruchów i utratą czucia głębokiego oraz drżeniem. Notowano również zaburzenia funkcji motorycznych. Należy regularnie przeprowadzać badanie neurologiczne.

Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z neuropatią obwodową niewywołaną cisplatyną oraz chorzy z ostrym zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym.

Działanie ototoksyczne

U około 31% pacjentów otrzymujących cisplatynę w pojedynczej dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ obserwowano działanie ototoksyczne, objawiające się szumem w uszach i (lub) utratą słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości (od 4000 do 8000 Hz). Sporadycznie może występować osłabiona zdolność słyszenia mowy. Działanie ototoksyczne może być silniejsze u dzieci leczonych cisplatyną. Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna; występuje częściej i z większym nasileniem po

wielokrotnym dawkowaniu. Jednak głuchotę odnotowuje się rzadko po podaniu początkowej dawki cisplatyny. Ototoksyczność może być nasiloną przez napromienianie czaszki zastosowane przed lub w trakcie podawania cisplatyny i może mieć związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wiadomo, czy ototoksyczne działanie cisplatyny jest odwracalne. Przed rozpoczęciem stosowania cisplatyny i przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać badanie audiometryczne. Notowano również toksyczność dla narządu przedsionkowego (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających związki platyny, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości, w większości przypadków podczas perfuzji. Konieczne jest wtedy przerwanie infuzji i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego. Podczas stosowania wszystkich związków platyny notowano reakcje krzyżowe, czasami zakończone zgonem (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Czynność wątroby i parametry hematologiczne

Należy regularnie kontrolować parametry hematologiczne i wartości wskaźników czynności wątroby.

Możliwe działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach wystąpienie ostrej białaczki u ludzi zbiegało się ze stosowaniem cisplatyny, co na ogół wiązało się z zastosowaniem innych środków wywołujących białaczkę.

Reakcje w miejscu podania

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu infuzji. Ze względu na możliwość wynaczynienia, w trakcie infuzji zaleca się uważne kontrolowanie, czy w miejscu wkłucia nie nastąpiło przesączenie leku. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję cisplatyny. Nie należy usuwać igły. Należy usunąć z tkanki wynaczyniony roztwór cisplatyny przez aspirację i przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (jeśli zastosowano roztwór cisplatyny o stężeniu większym niż zalecane), patrz punkt 6.6.

Ostrzeżenie

Działanie toksyczne tego cytostatyku jest znacznie większe niż związane zwykle ze stosowaniem chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dowodzono, że cisplatyna ma działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne o charakterze kumulacyjnym.

Toksyczne działanie na nerki ma przede wszystkim charakter kumulacyjny, jest ciężkie i wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności podczas leczenia cisplatyną (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów ustępują one po 24 godzinach, zaś cięższe nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do tygodnia po podaniu cisplatyny.

Nudności i wymioty mogą być silne i wymagają odpowiedniego leczenia przeciwwymiotnego. Profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych może skutecznie złagodzić nudności i wymioty albo zapobiec ich wystąpieniu.

Należy wyrównać niedobór płynów spowodowany przez wymioty i biegunkę.

Należy ściśle nadzorować stan pacjenta w odniesieniu do działania ototoksycznego, zahamowania czynności szpiku kostnego i reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8).

Wykazano mutagenne działanie cisplatyny. Może ona również zaburzać płodność. Podczas długotrwałego stosowania cisplatyny należy pamiętać o wykazanym działaniu rakotwórczym innych leków przeciwnowotworowych.

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Podobnie, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych produktów leczniczych, podczas postępowania z roztworem cisplatyny zasadnicze znaczenie ma zachowanie środków ostrożności. Nieumyślny kontakt produktu leczniczego ze skórą może spowodować jej uszkodzenie. Zaleca się używanie rękawiczek ochronnych. W razie kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi zaleca się dokładne przemycie ich wodą z mydłem.

Podczas przygotowywania, podawania i usuwania produktu leczniczego należy przestrzegać zasad postępowania z lekami cytostatycznymi.

Przed podaniem leku pacjentowi należy sprawdzić klarowność roztworu i brak w nim stałych cząstek.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni cisplatyną muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby zapobiec ciąży w czasie leczenia cisplatyną oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Jeśli kobieta lub mężczyzna planuje posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia, lekarz zaleci konsultację genetyczną. Leczenie cisplatyną może spowodować bezpłodność, dlatego przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia nasienia.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,154 mmol (3,54 mg) sodu w 1 ml koncentratu.

Produkt leczniczy zawiera 70,8 mg sodu w fiołce 20 ml, co odpowiada 3,54% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 177 mg sodu w fiołce 50 ml, co odpowiada 8,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 354 mg sodu w fiołce 100 ml, co odpowiada 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje o działaniu nefrotoksycznym

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym (tj. cefalosporyny, antybiotyki aminoglikozydowe, amfoterycyna B lub środki kontrastujące) lub ototoksycznych (tj. antybiotyki aminoglikozydowe) nasila toksyczne działanie cisplatyny na nerki. Zarówno podczas, jak i po leczeniu cisplatyną zaleca się zachowanie ostrożności wobec substancji wydalanych głównie przez nerki, np. takich leków cytostatycznych, jak bleomycyna i metotreksat, ze względu na możliwość zmniejszonego wydalania przez nerki.

Nefrotoksyczność spowodowaną cisplatyną może nasilić jednoczesne stosowanie produktów leczniczych obniżających ciśnienie, zawierających furosemid, hydralazynę, diazoksyd i propranolol.

Toksyczne działanie ifosfamidu może być większe podczas stosowania z cisplatyną lub stosowania u pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną.

Jednoczesne stosowanie ifosfamidu powoduje zwiększone wydalanie białka.

W kilku przypadkach obserwowano zmniejszenie stężenia litu we krwi po leczeniu cisplatyną podawaną w skojarzeniu z bleomycyną i etopozydem. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia litu.

Substancje o działaniu ototoksycznym

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu ototoksycznym (tj. antybiotyki aminoglikozydowe, diuretyki pętlowe) nasila toksyczny wpływ cisplatyny na słuch. Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawki cisplatyny większe niż 60 mg/m² pc., u których wydalanie moczu jest mniejsze niż 1000 ml w ciągu 24 godzin, nie należy stosować diurezy wymuszonej za pomocą

pętlowych leków moczopędnych ze względu na możliwość uszkodzenia nerek i wystąpienia ototoksyczności.

Ifosfamid (który podawany w monoterapii nie ma działania ototoksycznego) może nasilać ubytki słuchu wywołane przez cisplatynę.

Atenuowane żywe szczepionki

Podawanie szczepionki przeciwko żółtej febrze jest ściśle przeciwwskazane z powodu ryzyka zakończonego zgonem układowego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3). Ze względu na ryzyko uogólnionej choroby zaleca się stosowanie inaktywowanej szczepionki, jeśli jest dostępna.

W ciągu trzech miesięcy od zakończenia leczenia cisplatyną nie należy podawać żywych szczepionek wirusowych.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W związku ze znacznymi różnicami międzyosobniczymi w krzepliwości krwi podczas choroby nowotworowej i możliwością interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i lekami stosowanymi w chemioterapii, należy regularnie monitorować czas protrombinowy (współczynnik INR).

Leki przeciwhistaminowe, fenotiazyny i inne

Jednoczesne zastosowanie cisplatyny i leków przeciwhistaminowych, buklizyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, fenotiazyn, tioksantenów lub trimetobenzamidów może maskować objawy ototoksyczności (takie jak zawroty głowy i szum w uszach).

Leki przeciwdrgawkowe

Podczas leczenia cisplatyną stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy może pozostawać poniżej zakresu terapeutycznego.

Cisplatyna może hamować wchłanianie jednocześnie stosowanej fenytoiny, prowadząc do osłabienia kontroli napadów drgawkowych. Rozpoczęcie nowej terapii przeciwpadaczkowej podczas leczenia cisplatyną jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Skojarzone stosowanie pirydoksyny i altretaminy

W randomizowanym badaniu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jednoczesne podawanie pirydoksyny i altretaminy (heksametylomelaminy) oraz cisplatyny ujemnie wpływało na czas uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Paklitaksel

Podawanie cisplatyny przed infuzją paklitakselu może spowodować zmniejszenie klirensu paklitakselu o 33%, co może nasilić działanie neurotoksyczne.

Inne

Jednoczesne stosowanie leków hamujących czynność szpiku kostnego lub napromieniania nasila mielosupresyjne działanie cisplatyny.

Ponieważ cisplatyna zwiększa stężenie kwasu moczowego w surowicy, podczas jednoczesnego stosowania z cisplatyną konieczne może być dostosowanie dawki allopurynolu, kolchicyny, probenecydu lub sulfinpirazonu.

W klinicznym badaniu u pacjentów z przerzutami nowotworu lub zaawansowaną postacią nowotworu docetaksel stosowany jednocześnie z cisplatyną powodował cięższe, zależne od dawki działania neurotoksyczne (zaburzenia czuciowe) niż wtedy, gdy stosowany był w porównywalnych dawkach w monoterapii.

Cisplatyna podawana jednocześnie z bleomycyną i winblastyną może spowodować wystąpienie objawu Raynauda.

Czynniki chelatujące, jak penicylamina, mogą osłabiać skuteczność cisplatyny.

Podczas jednoczesnego stosowania cisplatyny i cyklosporyny należy wziąć pod uwagę możliwość nadmiernej immunosupresji z ryzykiem limfoproliferacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cisplatyna stosowana w okresie ciąży może być toksyczna dla płodu.

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania cisplatyny u kobiet w ciąży, ale na podstawie właściwości farmakologicznych należy spodziewać się możliwości rozwoju ciężkich wad wrodzonych. Z badań na zwierzętach wynika, że cisplatyna wykazuje toksyczny wpływ na reprodukcję oraz działanie rakotwórcze (patrz punkt 5.3).

Cisplatyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

W czasie stosowania cisplatyny i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Cisplatyna przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią podczas leczenia jest przeciwwskazane.

Wpływ na płodność

Jeśli pacjenci planują potomstwo po zakończeniu leczenia, wskazana jest konsultacja genetyczna. Leczenie cisplatyną może powodować nieodwracalną niepłodność, dlatego zaleca się, aby mężczyźni, którzy planują w przyszłości ojcostwo, uzyskali poradę dotyczącą możliwości zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem terapii.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu cisplatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszane działania niepożądane (np. nefrotoksyczność, wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i narządy zmysłów) mogą niekorzystnie wpływać na zdolność wykonywania tych czynności. Pacjenci, u których występują takie działania niepożądane (np. senność, wymioty), nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki.

Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (niewydolność nerek, hiperurykemia) oraz gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela działań niepożądanych (wg MedDRA) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub w okresie

po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Posocznica
Częstość nieznana	Zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego¹	
Bardzo często	Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
Częstość nieznana	Dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Rzadko	Ostra białaczka ²
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze).
Rzadko	Immunosupresja.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiponatremia
Niezbyt często	Hipomagnezemia
Rzadko	Hipercholesterolemia
Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia żelaza we krwi
Częstość nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia ³ , hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
Zaburzenia układu nerwowego⁴	
Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii) ⁵
Częstość nieznana	Incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwieny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte’a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka⁶	
Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie, nabyta ślepota barw, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami
Zaburzenia ucha i błędnika⁷	
Niezbyt często	Ototoksyczność
Częstość nieznana	Szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy
Zaburzenia serca	
Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia)
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze ⁸
Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
Częstość nieznana	Zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe⁹	
Często	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Częstość nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Metaliczny osad na dziąsłach
Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka ¹⁰
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia

	bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	Zatorowość płucna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych¹¹	
Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Częstość nieznana	Astenia, złe samopoczucie, wynacznienie w miejscu podania (z miejscowym uszkodzeniem tkanek miękkich, w tym z zapaleniem tkanki łącznej, zwłóknieniem i martwicą, bólem, obrzękiem i rumieniem)

- ¹ U 25-30% pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano zależną od dawki, nasilającą się wraz z dawką skumulowaną i w większości przemijającą leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Odnotowano niedokrwistość hemolityczną z dodatnim odczynem Coombsa, przemijającą po zakończeniu podawania cisplatyny. W piśmiennictwie opisano przypadki hemolizy wywołanej prawdopodobnie cisplatyną. Po zastosowaniu dużych dawek cisplatyny może wystąpić ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (z agranulocytozą i (lub) niedokrwistością aplastyczną). Istotne zmniejszenie liczby leukocytów ($<1,5 \times 10^9/l$ u 5% pacjentów) występuje najczęściej po upływie około 2 tygodni od zastosowania cisplatyny. Zmniejszenie liczby płytek krwi jest zauważalne po upływie około 21 dni ($<50 \times 10^9/l$ u $<10\%$ pacjentów; okres powrotu do wartości prawidłowych wynosi około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia Hb >2 g%) występuje z podobną częstością, ale zwykle zaczyna się później niż leukopenia i trombocytopenia.
- ² Cisplatyna zwiększa ryzyko białaczki wtórnej. Ryzyko to jest zależne od dawki i nie zależy od wieku i płci pacjenta.
- ³ Zaburzenia elektrolitowe przebiegają z kurczami mięśni i (lub) zmianami w zapisie EKG; występują w wyniku uszkodzenia nerek przez cisplatynę, co powoduje zmniejszenie się kanalikowej resorpcji kationów.
- ⁴ Neurotoksyczność wywołana cisplatyną charakteryzuje się neuropatią obwodową (typowo dwustronną i czuciową) oraz rzadko utratą zmysłu smaku lub dotyku, bądź pozagałkowym zapaleniem nerwu z utratą wzroku i zaburzeniami mózgowymi (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenia).
- ⁵ Jeśli wystąpi jeden z wymienionych objawów mózgowych, stosowanie cisplatyny należy natychmiast zakończyć. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną może być odwracalna, jednak u 30-50% pacjentów zmiany są nieodwracalne nawet po zakończeniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po pierwszej dawce cisplatyny lub po długim czasie stosowania. Ciężka neurotoksyczność może wystąpić u pacjentów, którzy otrzymali cisplatynę w dużych stężeniach lub przez długi czas.
- ⁶ Po zastosowaniu chemioterapii wielolekowej, po której podawano cisplatynę, opisano jeden przypadek jednostronnego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego z utratą ostrości widzenia.
- ⁷ Zaburzenia słuchu wykazano u około 31% pacjentów leczonych cisplatyną w dawce 50 mg/m^2 pc. Działanie nasila się wraz z dawką skumulowaną, może być nieodwracalne i czasem ograniczone do jednego ucha. Ototoksyczność objawia się szumami usznymi i (lub) zaburzeniami słyszenia dźwięków o wyższych częstotliwościach (4000-8000 Hz). Zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250-2000 Hz (prawidłowy zakres słyszenia) notowano u 10-15% pacjentów. Napromienianie czaszki przed lub w trakcie podawania cisplatyny zwiększa ryzyko utraty słuchu.
- ⁸ Nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego może wystąpić nawet w ciągu kilku lat po zakończeniu chemioterapii.
- ⁹ Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgowie lub wieńcowe, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) były wiązane z chemioterapią zawierającą cisplatynę.

- ¹⁰ Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle żołądka i biegunka występują często między 1. i 4. godziną po podaniu cisplatyny. Objawy te ustępują u większości pacjentów po 24 godzinach. Lżejsze nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do 7 dni po leczeniu.
- ¹¹ Niewielkie i odwracalne zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po podaniu dawki pośredniej ($20 - <50 \text{ mg/m}^2$). Podanie pojedynczej dużej dawki ($50-120 \text{ mg/m}^2$) lub ponowne podanie cisplatyny w ciągu doby może spowodować niewydolność nerek z martwicą kanalików, ujawniającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Nefrotoksyczność ma charakter kumulacyjny i może wystąpić po 2-3 dniach lub 2 tygodniach po zastosowaniu pierwszej dawki cisplatyny. Może się zwiększyć stężenie kreatyniny i mocznika. Wymuszona diureza przez nawodnienie lub przez nawodnienie i podanie leku moczopędnego przed i po podaniu cisplatyny zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Nefrotoksyczność obserwowano u 28-36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny 50 mg/m^2 . Hiperurykemię związaną z nefrotoksycznością notowano u 25-30% pacjentów. Hiperurykemia występuje bezobjawowo lub jako dna moczanowa. Czynniki sprzyjającymi nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną należy hiperurykemia i hiperalbuminemia.

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

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może spowodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, działanie toksyczne na oczy (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwów. Przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Przedawkowanie leku może spowodować nasilenie opisanych wyżej działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$ pc.) może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Nie ma specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania cisplatyny. Hemodializa, nawet rozpoczęta w 4 godziny od przedawkowania, ma niewielki wpływ na usunięcie cisplatyny z organizmu ze względu na jej silne i szybkie wiązanie z białkami.

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Kod ATC: L01XA01

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy niemi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.

Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.

Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.

Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek. Po podaniu dawek od 20 do 120 mg/m² pc. największe stężenie stwierdza się w wątrobie, gruczole krokowym i nerkach, nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie, i najmniejsze w jelitach, nadnerczach, sercu, płucach, mózgu i mózdzku. Więcej niż 90% całkowitej cisplatyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu dwóch godzin po podaniu. Proces ten może być nieodwracalny. Frakcja związana z białkami nie wykazuje aktywności przeciwnowotworowej. Farmakokinetyka cisplatyny jest nieliniowa. Cisplatyna przekształcana jest w nieenzymatycznym procesie do jednego lub więcej metabolitów. Po dożylnym podaniu w bolusie dawki od 50 do 100 mg/m² pc. eliminacja cisplatyny z osocza przebiega dwufazowo. U ludzi odnotowano następujące okresy półtrwania: t_{0,5} dystrybucji: 10-60 minut, t_{0,5} końcowej fazy eliminacji: około 2 do 5 dni.

W wyniku znacznego wiązania całkowitej zawartości platyny z białkiem faza eliminacji wydłuża się lub jest niecałkowita, a łączne wydalanie w moczu w okresie 84-120 godzin wynosi od 27 do 45% podanej dawki. W wyniku wydłużonej infuzji większa część dawki wydalana jest w moczu. Wydalanie z kałem jest minimalne, a w pęcherzyku żółciowym i jelicie grubym wykrywane są niewielkie ilości cisplatyny. W przypadku zaburzenia czynności nerek okres półtrwania wydłuża się, co teoretycznie może również wystąpić w przypadku wodobrzusza spowodowanego dużą zdolnością cisplatyny do wiązania z białkami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po dawkowaniu wielokrotnym

Badania toksyczności przewlekłej wskazują na zaburzenia czynności nerek, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia żołądka i jelit oraz ototoksyczność.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Cisplatyna wykazuje działanie mutagenne w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* (testy z zastosowaniem bakterii i uszkodzenia chromosomów w hodowlach komórek i tkanek zwierzęcych). Długotrwałe badania na myszach i szczurach dowiodły działania teratogennego i rakotwórczego cisplatyny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Zahamowanie czynności gruczołów płciowych objawiające się brakiem miesiączki lub azoospermia (które mogą być nieodwracalne), powodujące całkowitą niepłodność.

Z badań na szczurach wynika, że ekspozycja na działanie leku w czasie ciąży powoduje powstawanie nowotworów u dorosłego potomstwa.

U myszy i szczurów cisplatyna wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne, a u obu gatunków odnotowano występowanie wad rozwojowych. Cisplatynę wykryto w mleku badanych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny 2N
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cisplatyna wchodzi w reakcję z glinem, w wyniku czego powstaje czarny osad platyny. Z tego względu konieczne jest unikanie urządzeń zawierających części aluminiowe (zestawy do infuzji dożylnych, igły, cewniki, strzykawki), które mogą mieć kontakt z cisplatyną.

Nie mieszać produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Koncentratu cisplatyny 0,5 mg/ml nie należy rozcieńczać samym 5% roztworem glukozy lub samym 5% roztworem mannitolu, lecz tylko mieszaniną zawierającą dodatkowo chlorek sodu, jak podano w punkcie 6.6.

Przeciwwłókniki (takie jak pirosiarczyn), wodorowęglany (wodorowęglan sodu), siarczany, fluorouracyl i paklitaksel mogą inaktywować cisplatynę w zestawach do infuzji.

6.3 Okres ważności

Fiolki przed otwarciem
2 lata

Fiolki po otwarciu, przed rozcieńczeniem

Koncentrat pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce produktu ponosi użytkownik. Wykazano, że produkt przechowywany w temperaturze poniżej 25°C (niezależnie od dostępu światła) zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną do 28 dni, jeśli pobrania dokonano w kontrolowanych, walidowanych warunkach z zachowaniem aseptyki.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu ponosi użytkownik. Roztwór może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, bez dostępu światła, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, walidowanych warunkach z zachowaniem aseptyki.

Wykazano, że roztwór w stężeniu 0,1 mg/ml rozcieńczony 0,9% roztworem NaCl lub 0,9% roztworem NaCl i 5% roztworem glukozy, w temperaturze poniżej 25°C i bez dostępu światła zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną do 28 dni. Na stabilność roztworu cisplatyny mają wpływ jony chlorkowe, dlatego stężenie chlorku sodu zastosowanego do rozcieńczenia musi być nie mniejsze niż 0,45%.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z oranżowego szkła w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

1 fiolka zawierająca 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg cisplatyny).

1 fiolka zawierająca 50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (25 mg cisplatyny).

1 fiolka zawierająca 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (50 mg cisplatyny).

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

Produkt Cisplatin-Ebewe koncentrat należy rozcieńczyć przed zastosowaniem. Podczas sporządzania roztworu do infuzji należy unikać kontaktu cisplatyny z jakimikolwiek urządzeniami aluminiowymi (zestawy do infuzji, igły, cewniki, strzykawki), patrz punkt 6.2.

Przygotowanie roztworu do infuzji musi odbywać się w warunkach jałowych. Odtworzenie koncentratu, rozcieńczanie roztworu i dalsze postępowanie powinno odbywać się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Do rozcieńczenia koncentratu należy użyć jednego z następujących roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu,
- mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1) (w wyniku czego powstaje roztwór zawierający 0,45% chlorku sodu i 2,5% glukozy).

Jeśli nie jest możliwe nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny, koncentrat można rozcieńczyć stosując mieszaninę 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu mannitolu (1:1) (w wyniku czego powstaje roztwór zawierający 0,45% chlorku sodu i 2,5% mannitolu).

Przygotowywanie roztworu cisplatyny do infuzji

Wymaganą ilość (dawkę) koncentratu cisplatyny o stężeniu 0,5 mg/ml, wyliczoną zgodnie z instrukcją przedstawioną w punkcie 4.2, należy rozcieńczyć 1-2 litrami jednego z wyżej wymienionych roztworów.

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożyłnej (patrz punkt 4.2). Należy podawać wyłącznie przejrzysty, bezbarwny roztwór, który nie zawiera żadnych widocznych cząstek.

Leki cytotoksyczne mogą być przygotowywane jedynie przez odpowiednio wyszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach oraz w warunkach zapewniających jego właściwe przygotowanie i podanie.

Podobnie jak w przypadku innych środków cytotoksycznych, podczas postępowania z cisplatyną konieczne jest zachowanie największej ostrożności: wymagane jest używanie rękawiczek, maski na twarz i odzieży ochronnej. Jeśli to możliwe, wszelkie czynności z cisplatyną należy wykonywać pod wyciągiem. Trzeba unikać kontaktu ze skórą i (lub) błonami śluzowymi. Kobiety w ciąży nie powinny pracować z cisplatyną.

Kontakt ze skórą: spłukać dużą ilością wody; w razie uczucia pieczenia posmarować maścią (uwaga: u niektórych osób wrażliwych na platynę mogą wystąpić reakcje skórne).

Rozlany roztwór należy zetrzeć (po uprzednim nałożeniu rękawiczek) przeznaczoną wyłącznie do tego celu gąbką. Następnie powierzchnię należy zmyć dwukrotnie wodą. Roztwór wraz z gąbkami należy umieścić w plastikowym worku i zakleić. W przypadku rozlania roztworu, wszystkie materiały, które miały kontakt z cisplatyną, należy przechowywać i zniszczyć zgodnie z lokalną procedurą

regulującą użycie preparatów cytotoksycznych.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1808

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.1994 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.01.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO