

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prostavasin 60, 60 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka (49,5 mg proszku) zawiera 60 mikrogramów alprostadylu (*Alprostadilum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Liofilizowany proszek koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stadium III przewlekłej choroby zarostowej tętnic obwodowych (wg klasyfikacji Fontaine'a) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do rewaskularyzacji lub u których rewaskularyzacja zakończyła się niepowodzeniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie u dorosłych

Zgodnie z aktualną wiedzą, produkt Prostavasin 60 podaje się w następujący sposób: należy rozpuścić zawartość 1 ampułki produktu Prostavasin 60 (60 µg alprostadylu) w 50-250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać powstały w ten sposób roztwór w infuzji dożylniej raz na dobę, przez okres 2 godzin.

Roztwory produktu należy przygotowywać bezpośrednio przed podaniem. Ampułki są fabrycznie nadpiłowane (poniżej niebieskiego punktu) i nie wymagają dodatkowego piłowania. Ampułki należy otwierać w zwykły sposób.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z łagodnymi ($GFR \leq 89$ ml/min/1,73m² pc.) i umiarkowanymi ($GFR \leq 59$ ml/min/1,73m² pc.) zaburzeniami czynności nerek, powinni być dokładnie monitorowani (np. za pomocą bilansu płynów czy badań wydolności nerek).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 mg/dl) leczenie należy rozpoczynać od podawania 20 µg alprostadylu w dwugodzinnej infuzji dożylniej. Dawkę 20 µg alprostadylu podawać dwa razy na dobę. W zależności od obrazu klinicznego, dawkę produktu można zwiększyć w ciągu 2-3 dni do dawek zalecanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z niewydolnością nerek, a także u pacjentów z niewydolnością układu sercowo-naczyniowego, należy zmniejszyć objętość wlewu przez ograniczenie objętości płynów podawanych łącznie z produktem Prostavasin 60 do 50-100 ml/dobę, a roztwór produktu podawać dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej.

Kobiety w wieku rozrodczym

Alprostadylu nie wolno stosować u kobiet, które mogą zajść w ciążę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania alprostadylu u pacjentów pediatrycznych.

Czas trwania leczenia

Po 3 tygodniach stosowania produktu Prostavaşin 60 należy ocenić skuteczność leczenia. Jeżeli w tym czasie nie uzyska się korzystnego działania leczniczego, należy zaprzestać dalszego podawania produktu. Całkowity czas stosowania produktu nie powinien być dłuższy niż 4 tygodnie.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Prostavaşin 60 jest przeciwwskazany u pacjenta:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA);
- z arytmia wpływającą na hemodynamikę;
- z niestabilną chorobą niedokrwienną serca;
- ze zwężeniem i (lub) niedomykalnością zastawki mitralnej i (lub) aortalnej;
- przez okres 6 miesięcy po przebytych zawale mięśnia sercowego;
- z ostrym obrzękiem płuc lub u osób z niewydolnością serca, u których w przeszłości wystąpił obrzęk płuc;
- z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub żylną-okluzyjną chorobą płuc;
- z rozsianymi naciekami w płucach;
- ze skazą krwotoczną;
- z aktywnym lub potencjalnym miejscem krwawienia, takim jak ostre nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, czynny wrzód żołądka i (lub) dwunastnicy lub podejrzenie krwotoku śródmózgowego;
- w ciąży i w okresie karmienia piersią;
- który w ciągu ostatnich 6 miesięcy przeżył udar naczyniowy mózgu;
- z ciężkim niedociśnieniem;
- z ciężką niewydolnością nerek (skąpomocz, bezmocz) ($GFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ pc.}$);
- z objawami ostrego zaburzenia czynności wątroby (zwiększone aktywności aminotransferaz lub GGTP) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (obecnie lub w wywiadzie);
- z ogólnymi przeciwwskazaniami do podawania infuzji (takimi jak: zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc lub mózgu i nadmierne gromadzenie się płynów w organizmie).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas każdego wlewu pacjenci leczeni produktem Prostavaşin 60 muszą pozostawać pod ścisłym nadzorem. Należy monitorować wydolność układu krążenia (w tym: ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca, bilans płynów). W celu uniknięcia przewodnienia, należy ściśle przestrzegać zaleceń zawartych w punkcie 4.2.

Po zakończonym leczeniu, przed wypisaniem pacjenta ze szpitala, należy sprawdzić wydolność układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z łagodnymi ($GFR \leq 89 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ pc.}$) i umiarkowanymi ($GFR \leq 59 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ pc.}$) zaburzeniami czynności nerek, leczonych produktem Prostavaşin 60, należy dokładnie kontrolować czynność nerek i układu krążenia (np.: za pomocą bilansu płynów, badania wydolności nerek).

Produkt Prostavaşin 60 powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z chorobami zarostowymi tętnic obwodowych, w ośrodkach stosujących odpowiednie

metody ciągłego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego oraz dysponujących odpowiednim wyposażeniem. Alprostadyłu nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Alprostadyłu nie wolno stosować u kobiet, które planują zajść w ciążę. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia alprostadyłem.

Alprostadył należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą żołądka i jelit, w tym z nadżerkowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz wrzodem żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie oraz z krwawieniem śródmózgowym lub innym krwawieniem w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak leki przeciwzakrzepowe lub leki hamujące agregację płytek krwi (patrz punkt 4.5).

Należy monitorować stan kliniczny pacjentów, aby nie przeoczyć objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania alprostadyłu u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alprostadył może nasilić działanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi, w tym także stosowanych w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Produkt Prostavasin 60 można stosować równocześnie z lekami obniżającymi ciśnienie krwi jedynie pod kontrolą ciśnienia tętniczego. Ponieważ produkt Prostavasin 60 jest słabym inhibitorem agregacji płytek *in vitro*, należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub hamujące agregację płytek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Prostavasin 60 jest bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży, w przypadku planowania ciąży i podczas karmienia piersią (patrz też punkt 4.2, 4.3 i 5.3).

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia alprostadyłem.

Na podstawie wyników badań nieklinicznych nie przypuszcza się, aby alprostadył w zalecanych dawkach wpływał na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Alprostadył może powodować obniżenie poziomu ciśnienia skurczowego i stąd wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o takiej możliwości i zalecić ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono uwzględniając klasyfikację układów i narządów oraz następujące częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podczas leczenia alprostadyłem mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość, leukopenia, leukocytoza.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Rzadko: stany splątania, drgawki pochodzenia mózgowego.

Częstość nieznana: udar naczyniowy mózgu.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, tachykardia, dusznica bolesna.

Rzadko: arytmia, dwukomorowa niewydolność serca.

Częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: obrzęk płuc.

Częstość nieznana: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: reakcje żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty), zwiększenie perystaltyki przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty).

Nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia naczyniowe

Nieznana: krwotok

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zaczerwienienie, obrzęk, nagłe zaczerwienienie twarzy z uderzeniami gorąca.

Niezbyt często: reakcje alergiczne (nadwrażliwość skórna, np. wysypka, uczucie bólu w stawach, reakcje gorączkowe, nasilone pocenie, dreszcze).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból, obrzęk; po podaniu dotętniczym: uczucie ciepła, wrażenie opuchnięcia, miejscowy obrzęk, parestezja.

Niezbyt często: po podaniu dożylnym: uczucie ciepła, wrażenie opuchnięcia, miejscowy obrzęk, parestezja.

Nieznana: zapalenie żyły w miejscu podania, zakrzepica w miejscu umieszczenia końcówki cewnika dożylnego, miejscowe krwawienie.

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

Objawy

Po przedawkowaniu alprostadyłu mogą wystąpić następujące objawy: obniżenie ciśnienia tętniczego z tachykardią, reakcje związane z pobudzeniem nerwu błędnego (omdlenie z błądzącością powłok, nadmierne pocenie, nudności i wymioty).

Miejscowo może wystąpić ból, obrzęk i zaczerwienie wzdłuż przebiegu żyły, do której podano produkt leczniczy w infuzji.

Postępowanie

W razie przedawkowania lub wystąpienia objawów wskazujących na przedawkowanie alprostadyłu, należy natychmiast zatrzymać lub zmniejszyć szybkość infuzji. W przypadku niedociśnienia należy ułożyć pacjenta w pozycji leżącej, z nogami uniesionymi powyżej podłoża. Jeśli objawy utrzymują się, należy wykonać badanie/testy czynnościowe serca. Jeśli jest to konieczne, należy podać leki stabilizujące krążenie (np. leki o działaniu sympatykomimetycznym). W przypadku ciężkich objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego (np. niedokrwienie mięśnia sercowego, niewydolność serca) należy niezwłocznie przerwać infuzję i rozpocząć leczenie ratunkowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca, prostaglandyny

Kod ATC: C01 EA01

Produkt Prostavasin 60 zawiera substancję czynną alprostadył, związaną w postaci klatratu z α -cyklodekstryną.

Mechanizm działania

Alprostadył poprawia zaburzone mikrokrążenie krwi.

Po dożylnym wlewie alprostadyłu zdrowym ochotnikom oraz osobom chorym, obserwowano zwiększenie odkształcalności erytrocytów oraz zmniejszenie ich agregacji.

In vitro alprostadył jest inhibitorem aktywacji płytek u zwierząt różnych gatunków.

Obserwuje się zahamowanie zmian kształtu płytek, ich agregacji, uwalniania zawartości ziarnistości oraz tworzenia tromboksanu (substancji pobudzającej agregację płytek). W badaniach na modelach zwierzęcych, alprostadył hamuje również tworzenie zakrzepu *in vivo*.

Alprostadył w małych, nanomolarnych stężeniach, w warunkach *in vivo*, hamuje stymulowaną proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń. W dawkach terapeutycznych alprostadył zmniejsza eksperymentalnie wywołaną aktywność mitotyczną komórek mięśniówki gładkiej naczyń królika, a w naczyniach obwodowych człowieka zmniejsza liczbę aktywowanych komórek mięśniówki gładkiej naczyń.

Ponadto, alprostadył, w sposób zależny od stężenia, hamuje syntezę cholesterolu w izolowanych monocytach ludzkich. Wykazano, że lek zmniejsza wychwyt cholesterolu przez zmienioną miażdżycowo ścianę naczyń królika oraz zwiększa aktywność receptorów LDL w wątrobie szczurów, świń i ludzi.

Wykazano, że alprostadył poprawia metabolizm komórkowy dzięki zwiększeniu dostarczania i wykorzystania tlenu i glukozy w niedokrwionych tkankach.

Zarówno w warunkach *in vivo* jak i *in vitro* hamuje aktywację neutrofilii, prowadząc do zmniejszenia uwalniania toksycznych metabolitów. W ten sposób alprostadył przeciwdziała jednemu z mechanizmów powodujących uszkodzenie tkanek w procesie zapalnym oraz prawdopodobnie w niedokrwieniu.

Działanie farmakodynamiczne

Alprostadył zwiększa przepływ krwi w wyniku działania rozkurczającego tętnice i zwieracze przedwłośniczkowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po sporządzeniu roztworu, alprostadyl (PGE₁) jest uwalniany z połączenia z α -cyklodekstryną. Po podaniu, oba składniki pozostają niezależne.

U zdrowych ochotników średnie stężenie endogennej PGE₁ w osoczu mierzone podczas dwugodzinnego, dożylnego wlewu placebo i po jego zakończeniu wynosiło 1-2 pg/ml. Podczas dwugodzinnego, dożylnego wlewu 60 μ g alprostadyłu, osoczowe stężenie PGE₁ zwiększało się gwałtownie, osiągając *plateau* – 6 pg/ml, a po zakończeniu wlewu, stężenie PGE₁ w osoczu wracało do wartości wyjściowych w ciągu kilku minut.

Dystrybucja

Około 90% osoczowej PGE₁ jest związane z białkami osocza.

Metabolizm

Enzymatyczne utlenienie grupy hydroksylowej przy C 15 i zredukowanie podwójnego wiązania C 13, 14 prowadzą do powstania głównych metabolitów: 15-keto-PGE₁, PGE₀ (13,14-dihydro-PGE₁) i 15-keto-PGE₀. W ludzkim osoczu można wykryć jedynie PGE₀ i 15-keto-PGE₀. Siła działania PGE₀ jest zbliżona do PGE₁ w zakresie większości ocenianych parametrów, odmiennie od 15-keto-metabolitów, które charakteryzuje mniejsza aktywność farmakologiczna od związku macierzystego.

Średnie stężenie PGE₀ w osoczu, mierzone u zdrowych ochotników podczas dwugodzinnego, dożylnego wlewu placebo i po jego zakończeniu wynosiło około 1 pg/ml. Podczas dwugodzinnego, dożylnego wlewu 60 μ g alprostadyłu, obserwowano wzrost osoczowego stężenia PGE₀ do 13 pg/ml.

Eliminacja

Po dalszym rozpadzie głównych metabolitów w procesach beta-oksydacji i omega-oksydacji, bardziej polarne metabolity są wydalane w ciągu 72 godzin, głównie z moczem (88 %) oraz z kałem (12 %). W ciągu 24 godzin od podania 92 % leku ulega wydalaniu.

W moczu nie znaleziono niezmienionej PGE₁. Nie ma także dowodów na to, że alprostadyl lub jego metabolity są gromadzone w tkankach.

Liniiowość lub nieliniiowość

Wzrost stężenia w osoczu jest proporcjonalny do wielkości podanej dawki (oceniają dawki: 30 μ g/2 h, 60 μ g/2 h, 120 μ g/2 h).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia

Toksyczność po podaniu jednokrotnym:

Po pojedynczym, dożylnym lub dotętnicznym, szybkim wlewie alprostadyłu przybliżona dawka śmiertelna LD₅₀ (mediana) u myszy i szczurów wynosiła około 20 mg/kg mc. a u psów – 15 mg/kg mc. Przejawami toksyczności alprostadyłu były zwolnienie oddechu, zaczerwienienie i biegunka.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym:

Przeprowadzono badania u szczurów i psów z wielokrotnym podawaniem alprostadyłu dotętniczo, dożylnie i dootrzewnowo przez okres do 6 miesięcy.

Po codziennym podawaniu szczurom alprostadyłu w dożylnym, szybkim wlewie, przez okres 3 miesięcy pierwsze objawy toksyczności pojawiły się po dawkach rzędu 60 μ g/kg mc. na dobę. Po codziennym podawaniu szczurom alprostadyłu w dawkach 50-100 μ g/kg mc. na dobę, dootrzewnowo, przez okres 6 miesięcy, nie wystąpiły żadne reakcje toksyczności. Po bardzo toksycznych dawkach (np.: 6 mg alprostadyłu/kg mc.) narządami najbardziej narażonymi na szkodliwy wpływ alprostadyłu były jądra i nerki.

Po codziennym podawaniu psom alprostadyłu w dawkach 3,6-36 μ g/kg mc. na dobę w 6-godzinnych wlewach dotętnicznych, przez okres 30 dni nie obserwowano objawów toksyczności. Żadnych objawów toksyczności nie obserwowano również po codziennym podawaniu psom alprostadyłu w dawkach 15-45 μ g/kg mc. na dobę w 2-godzinnych wlewach dożylnych, przez okres 6 miesięcy. Po

dawkach równych 45 µg alprostadyłu/kg mc. na dobę lub większych nie można wykluczyć wpływu alprostadyłu na jądra (możliwy ogniskowy zanik).

Alprostadył stosowany zgodnie ze wskazaniami ma szeroki zakres terapeutyczny, a jego wpływ na jądra jest mało prawdopodobny.

Działanie mutagenne i rakotwórcze:

Żadne z kilku przeprowadzonych badań mutagenności nie ujawniło działania mutagennego alprostadyłu ani α -cyklodekstryny. W związku z wynikami badań przewlekłej toksyczności i mutagenności po podaniu w zalecany okresie stosowania, przewidywane ryzyko działania rakotwórczego jest bardzo małe. Dlatego przeprowadzanie badań dotyczących rakotwórczości nie jest konieczne.

Wpływ na reprodukcję:

Badania rozrodczości prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogennego alprostadyłu i α -cyklodekstryny. Śmiertelność płodów i opóźnienie rozwoju obserwowano u królików i szczurów po podaniu 5 mg alprostadyłu/kg mc. na dobę. Dobowe dawki 0,2 mg alprostadyłu/kg mc. podawane szczurom powodowały zaburzenia w zagnieżdżaniu się zarodka w macicy. Alprostadył nie wywierał wpływu na płodność i na rozwój narodzonego potomstwa.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Prostavasin 60 u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Ponieważ podawanie dużych dawek alprostadyłu w końcowym okresie ciąży powoduje przedwczesne skurcze macicy i może wywołać poronienie, podawanie produktu Prostavasin 60 w ostatnim trymestrze ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alfadeks (α -cyklodekstryna), laktoza bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

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

Patrz punkt 4.2.

Ampułka zawiera biały proszek, tworzący zbitą warstwę o grubości około 3 mm. Warstwa ta może być pokruszona i (lub) popękana, co nie wpływa na jakość produktu.

Proszek rozpuszcza się natychmiast po dodaniu 0,9% roztworu chlorku sodu. Bezpośrednio po sporządzeniu, roztwór może być lekko mętny z powodu pęcherzyków związanych z porowatą

strukturą substancji leczniczej. Po krótkim czasie pęcherzyki znikają, pozostawiając klarowny roztwór.

Roztwór produktu leczniczego należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

W przypadku uszkodzenia ampułki, zawartość ulega zawilgoceniu, tworząc zbitą, wilgotną masę i zmniejszając swą objętość. W tym przypadku lek nie nadaje się do użytku!

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4 ,
D04 RD68
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4312

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lipca 1999.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2012.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO