

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Nazwa handlowa produktu leczniczego

Pamitor[®], 15 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnej

1 ml zawiera: *Dinatrii pamidronas* (pamidronian disodowy) 15,0 mg

Jedna ampulka zawiera: 1 ml, 2 ml, 4 ml lub 6 ml koncentratu, co odpowiada zawartości 15 mg, 30 mg, 60 mg lub 90 mg pamidronianu disodowego.

3. Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

4. Szczegółowe dane kliniczne

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie w następujących przypadkach związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

- hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych,
- osteoliza w przebiegu chorób nowotworowych z przerzutami do kości u chorych z litymi guzami oraz w szpiczaku mnogim,
- choroba Pageta (kości).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych:

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się dożylnie nawodnienie chorego przez podanie roztworu soli fizjologicznej.

Zalecana dawka całkowita zależy od stężenia wapnia w osoczu przed rozpoczęciem kuracji.

Poniższy schemat dawkowania został opracowany na podstawie danych klinicznych, uzyskanych dla nieskorygowanych wartości wapnia. Jednakże, dawki w podanych przedziałach odnoszą się także do prawidłowo nawodnionych pacjentów, u których możliwe było skorygowanie stężenia wapnia związanego z białkami lub albuminami.

Stężenie wapnia w osoczu przed leczeniem		Zalecana dawka całkowita	Stężenie roztworu do infuzji	Zalecana szybkość infuzji
(mmol/l)	(mg/100 ml)	(mg)	(mg/ml)	(mg/h)
do 3,0	do 12,0	30	30/125	22,5
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30 lub 60	30/125 60/250	22,5
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60 lub 90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Zwykle po 24 – 48 godzinach od rozpoczęcia kuracji obserwuje się zmniejszenie stężenia wapnia w osoczu, a prawidłowe stężenie (normalizacja) osiągnięte jest w ciągu 3 do 7 dni. W przypadku nawrotu hiperkalcemii lub, jeśli stężenie wapnia nie zmniejszy się w ciągu dwóch dni, leczenie można powtórzyć według podanego schematu dawkowania aż do uzyskania reakcji na leczenie. Z badań klinicznych wynika, że skuteczność pamidronianu zmniejsza się wraz z ilością stosowanych kuracji.

Dawkę całkowitą można podać albo w pojedynczym wlewie albo w kilku kolejnych wlewach w ciągu następujących po sobie 2 – 4 dni. Maksymalna dawka na jeden cykl leczenia wynosi 90 mg, zarówno w pierwszym cyklu, jak i w kolejnych powtarzanych cyklach. Według dostępnych danych klinicznych większe dawki nie wpływają na lepszy wynik leczenia.

Przerzuty nowotworowe do kości i szpiczak mnogi

W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości i w szpiczaku mnogim zalecane dawkowanie preparatu Pamitor[®] wynosi 90 mg co 4 tygodnie w postaci pojedynczego wlewu.

U pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, którzy jednocześnie poddawani są chemioterapii w odstępach 3-tygodniowych, można podawać preparat Pamitor[®] również z zachowaniem 3-tygodniowych odstępów.

Wskazanie	Schemat leczenia	Roztwór infuzji (mg/ml)	Szybkość infuzji (mg/h)
Przerzuty do kości	90 mg/2 h co 4 tygodnie	90/250	45
Szpiczak mnogi	90 mg/2 h co 4 tygodnie	90/250	22,5

Choroba Pageta (kości):

Zalecana dawka całkowita w na jeden cykl leczenia preparatem Pamitor[®] wynosi 180 – 210 mg. Lek można podać w 6 dawkach podzielonych po 30 mg raz na tydzień (dawka całkowita 180 mg) lub w 3 dawkach podzielonych po 60 mg co drugi tydzień. W przypadku stosowania dawek po 60 mg, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 30 mg (dawka całkowita wyniesie wówczas 210 mg) ze względu na objawy grypopodobne występujące często po pierwszej infuzji. Schemat dawkowania (z pominięciem dawki początkowej) może być powtarzany w odstępach 6-miesięcznych aż do ustąpienia choroby lub w przypadku jej nawrotu.

Schemat leczenia	Dawkowanie	Roztwór infuzji (mg/ml)	Szybkość infuzji (mg/h)
Dawka całkowita 180 mg	6 x 30 mg (30 mg raz w tygodniu przez 6 tygodni)	30/ $\geq 250 - 500$	15
Dawka całkowita 210 mg	Początkowo 30 mg, później 3 x 60 mg (60 mg co 2 tygodnie)	30 lub 60/ $\geq 250 - 500$	15
Dawka całkowita 180 mg przy powtórzeniach kuracji co 6 miesięcy	3 x 60 mg (60 mg co 2 miesiące)	60/500	15

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek:

Badania farmakokinetyczne wykazują, że niezależnie od stanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Średnia wartość AUC ulega prawie podwojeniu u pacjentów z chorobą nowotworową związaną z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości w przypadku ostrej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Do czasu uzyskania dodatkowych danych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy przewyższające dwukrotnie normę), nie należy podawać leku szybciej niż 20 mg/h.

Niewydolność wątroby:

Badania farmakokinetyczne wykazują, że u pacjentów z małą lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz 5.2).

Sposób stosowania:

Lek podaje się w powolnym wlewie dożylnym po rozcieńczeniu go roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy.

Preparatu Pamitor® nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (bolus).

Wlewu nie należy podawać szybciej niż 60 mg/h (1 mg/min), a stężenie preparatu pamidronianu w roztworze nie powinno być większe niż 90 mg/250 ml. Zwykle podaje się dawkę 90 mg we wlewie 2-godzinnym.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim i u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej zaleca się podawanie dawki 90 mg w maksymalnym stężeniu roztworu 90 mg/500 ml i we wlewie 4-godzinnym, co odpowiada szybkości wlewu 22,5 mg/godz.

Aby zapobiec reakcji nadwrażliwości w miejscu nakłucia, kaniulę należy wprowadzić ostrożnie w odpowiednio dużą żyłę.

Do momentu uzyskania wystarczających danych klinicznych, preparat Pamitor® należy stosować jedynie u osób dorosłych.

Nie należy dodawać koncentratu preparatu Pamitor® do płynów infuzyjnych zawierających wapń.

Należy stosować tylko świeżo sporządzone i przezroczyste roztwory.

4.3. Przeciwwskazania:

Znana nadwrażliwość na pamidronian disodowy lub inne bisfosfoniany.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Po rozpoczęciu leczenia preparatem Pamitor® należy monitorować stężenia elektrolitów, wapnia i fosforanów w surowicy krwi.

U pacjentów leczonych preparatem Pamitor®, szczególnie z hiperkalcemią lub z chorobami nerek w wywiadzie, należy przeprowadzać regularne badania laboratoryjne i kliniczne czynności nerek.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Pamitor® u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Ze względu na brak danych klinicznych, brak specjalnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

U pacjentów z chorobami serca, szczególnie w podeszłym wieku, dodatkowa podaż chlorku sodu może spowodować niewydolność serca (niewydolność lewokomorową lub zastoinową niewydolność serca). Gorączka (objawy grypopodobne) może również prowadzić do pogorszenia stanu wydolności serca.

Pacjenci z chorobą Pageta (kości), u których występuje ryzyko niedoboru wapnia lub witaminy D, powinni otrzymywać wapń i witaminę D, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

Ze względu na zmiany stężeń elektrolitów w związku z procesem hiperkalcemii i jej leczeniem, mogą wystąpić stany spastyczności.

Preparatu Pamitor® nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (bolus), ponieważ duże stężenie pamidronianu może wywołać miejscową reakcję i zakrzepowe zapalenie żył. Z tego względu preparat Pamitor® należy zawsze rozcieńczyć i podawać w powolnym wlewie dożylnym (patrz 4.2). Preparatu Pamitor® nie należy dodawać do płynów infuzyjnych zawierających wapń.

Należy unikać wstrzyknięć dotętnicznych.

Lek należy podawać i sporządzać z zachowaniem zasad aseptyki.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono żadnych interakcji podczas podawania preparatu Pamitor® jednocześnie z lekami przeciwnowotworowymi.

Stosowanie preparatu Pamitor® jednocześnie z kalcytoniną u pacjentów z ciężką hiperkalcemią powodowało nasilenie działania z szybkim zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy.

Preparatu Pamitor® nie należy stosować razem z innymi bisfosfonianami, gdyż ich wzajemne oddziaływanie nie było badane.

4.6. Ciąża i okres karmienia piersią

Wyniki badań na zwierzętach nie wykazały negatywnego działania pamidronianu disodowego na zarodek i(lub) płód, oraz nie wykazały działania na zdolność do rozmnażania i płodność. Obserwowany dłuższy poród i mniejszy odsetek przeżycia miotu u szczurów, był prawdopodobnie wywołany zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy krwi matek. U ciężarnych szczurów wykazano, że pamidronian przenika przez barierę łożyska i gromadzi się w kościach płodu, tak jak u dorosłych zwierząt.

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania pamidronianu u ciężarnych kobiet (jeden przypadek), aby zalecić stosowanie leku w czasie ciąży, z wyjątkiem przypadków

hiperkalcemii zagrażającej życiu matki.

Brak danych dotyczących stosowania pamidronianu w okresie karmienia piersią. Jednakże, w badaniach na szczurach wykazano, że pamidronian disodowy przenika do mleka matki, z tego względu, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

W rzadkich przypadkach po podaniu preparatu Pamitor® mogą wystąpić zawroty głowy. W takich przypadkach należy wstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane:

Zazwyczaj działania niepożądane mają niewielkie nasilenie i są przemijające. Najczęstszym z nich jest bezobjawowa hipokalcemia i gorączka (podwyższenie temperatury ciała o więcej niż 1°C, który występuje zwykle po pierwszym podaniu i utrzymuje się do 48 godzin). W razie podwyższenia temperatury ciała, leczenie nie jest konieczne.

Objawowa hipokalcemia zdarza się rzadko.

Skala częstości występowania działań niepożądanych: często > 10%, niekiedy 1-10%, rzadko 0,001-1%, pojedyncze przypadki < 0,001%.

Objawy ogólne - często: gorączka i objawy grypopodobne, niekiedy ze złym samopoczuciem, dreszczami, zmęczeniem, zaczerwienieniem twarzy.

Reakcje w miejscu podania - niekiedy: odczyn w miejscu nakłucia, ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie, zapalenie żył.

Układ mięśniowo-szkieletowy - niekiedy: okresowe bóle kości (szczególnie u chorych na chorobę Pageta), bóle stawów, bóle mięśni, ogólne bóle; rzadko: skurcze mięśni.

Przewód pokarmowy - niekiedy: nudności, wymioty; rzadko: brak łaknienia, bóle brzucha, biegunka, zaparcia, niestrawność; pojedyncze przypadki: nieżyt żołądka.

Ośrodkowy układ nerwowy - niekiedy: ból głowy; rzadko: pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia świadomości, zawroty głowy, bezsenność, senność, letarg; pojedyncze przypadki: objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), napad drgawek, omamy wzrokowe.

Krew - niekiedy: limfocytopenia; rzadko: leukopenia; pojedyncze przypadki: małopłytkowość; odnotowano jeden przypadek ostrej białaczki limfoblastycznej, ale nie wyjaśniono, do jakiego stopnia był on związany z leczeniem.

Układ krążenia - rzadko: niedociśnienie tętnicze krwi, nadciśnienie tętnicze krwi; pojedyncze przypadki: lewokomorowa niewydolność krążenia (duszność, obrzęk płucny), niewydolność zastoinowa (obrzęki) przez nadmierne nawodnienie.

Nerki - pojedyncze przypadki: krwimocz, ostra niewydolność nerek, nasilenie chorób nerek.

Skóra - rzadko: wysypka, świąd.

Narządy zmysłów - pojedyncze przypadki: zapalenie spojówek, zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie ciała rzęskowego), zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, ksantopsja (widzenie na żółto).

Inne - rzadko: reakcje alergiczne w tym reakcja anafilaktyczna, skurcz oskrzeli i duszność, obrzęk naczynioruchowy; pojedyncze przypadki: wstrząs anafilaktyczny, ponowne uczynienie wirusów opryszczki i półpaśca.

Zmiany biochemiczne - często: hipokalcemia, hipofosfatemia; niekiedy: hipomagnezemia; rzadko: hiperkalemia, hipokalemia, hipernatremia; pojedyncze przypadki: nieprawidłowe wartości parametrów czynności wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy.

W przypadku wielu z powyższych działań niepożądanych nie udało się wykazać związku przyczynowego; mogą być one wynikiem choroby podstawowej.

4.9. Przedawkowanie:

Pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane, należy poddać obserwacji. W przypadku hipokalcemii z parestezjami, tężyczką i nagłym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, poprawę stanu pacjenta można osiągnąć przez podanie we wlewie glukonianu wapnia.

5. Właściwości farmakologiczne:

5.1. Właściwości farmakodynamiczne:

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki poprawiające strukturę i mineralizację kości

Kod ATC: M 05 BA 03

Pamidronian disodowy jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* wiąże się silnie z powierzchnią kryształów hydroksyapatytu i hamuje ich tworzenie i rozpuszczanie się. *In vivo* hamowanie resorpcji osteoklastycznej kości może polegać, przynajmniej częściowo, na wiązaniu się z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian utrudnia dostęp komórek preosteoklastycznych do powierzchni tkanki kostnej i ich transformację w dojrzałe osteoklasty. Miejscowe i bezpośrednie działanie przeciwresorpcyjne wydaje się być jednak głównym działaniem *in vitro* i *in vivo* bisfosfonianów związanych w kościach.

Badania doświadczalne wykazują, że pamidronian hamuje osteolizę nowotworową, jeśli zostanie podany przed wszczepieniem lub w czasie transplantacji komórek rakowych.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy oraz zmniejszenie wydalania wapnia, fosforanów i hydroksyproliny w moczu, są biochemicznymi wskaźnikami hamującego wpływu pamidronianu na osteolizę nowotworową, a w szczególności na hiperkalcemię wywołaną przez nowotwór.

Powrót do wartości prawidłowych stężenia wapnia w osoczu może także normalizować stężenie hormonu gruczołu przytarczycznego (PTH) w osoczu, którego aktywność jest zmniejszona w hiperkalcemii u wystarczająco nawodnionych pacjentów.

W badaniach klinicznych po podaniu pamidronianu wielu pacjentów z przerzutami nowotworu do kości odczuwało stałe ustąpienie bólu kostnego, co pozwoliło na zmniejszenie dawek leków przeciwbólowych. W przypadku zastosowania pamidronianu w kombinacji ze standardowym leczeniem przeciwnowotworowym, następuje opóźnienie rozwoju przerzutów do kości. Dodatkowo, radiologicznie potwierdzono oznaki zachodzącego procesu stabilizacji i sklerotyzacji w 11-17% przypadkach osteolitycznych przerzutów nowotworowych do kości, które wcześniej były odporne na leczenie cytotoksyczne i hormonalne.

Pozytywne reakcje na leczenie pamidronianem uzyskano u pacjentów cierpiących na chorobę Pageta, z występowaniem ognisk zwiększonej resorpcji kostnej obok nadmiernego tworzenia się tkanki kostnej, z wtórnymi zmianami w odbudowie kości. Ustąpienie choroby można potwierdzić klinicznie i biochemicznie dzięki zastosowaniu scyntygramu kości, poprzez zmniejszenie stężenia hydroksyproliny w moczu oraz zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi, a także poprawę stanu pacjenta.

Podobnie, jak w przypadku innych bisfosfonianów, także po zastosowaniu pamidronianu odnotowano zaburzenia procesów kostnienia, np. osteoporozę, ale były to przypadki mające miejsce jedynie w otwartych badaniach klinicznych lub na małej grupie pacjentów.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne:

Właściwości ogólne:

Pamidronian ma duże powinowactwo do tkanek uwapnionych. W czasie doświadczeń nie zaobserwowano całkowitej eliminacji pamidronianu z organizmu, dlatego tkanka zawierająca lub tworząca wapń jest uznawana jako miejsce „pozornej eliminacji”.

Absorpcja:

Pamidronian jest podawany we wlewie dożylnym. Całkowita absorpcja zostaje osiągnięta w momencie zakończenia wlewu.

Dystrybucja:

Po rozpoczęciu wlewu stężenie pamidronianu w osoczu krwi szybko zwiększa się i równie szybko maleje po jego zakończeniu. Pozorny okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 0,8 godz. Stężenie leku w stanie stacjonarnym występuje zatem w czasie wlewu trwającego przynajmniej od 2 do 3 godzin. Stężenie maksymalne w osoczu, 10 nmol/ml, osiągane jest po upływie 1 godziny od podania 60 mg pamidronianu we wlewie dożylnym.

Całkowity klirens osocza wynosi około 180 ml/min.

U zwierząt i u ludzi, podobny odsetek dawki pozostaje w organizmie po podaniu kolejnej dawki pamidronianu. Kumulacja pamidronianu w kościach nie jest więc ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od całkowitej dawki otrzymanej w trakcie leczenia. Odsetek pamidronianu znajdującego się we krwi i związanego z białkami osocza jest względnie mały (ok. 54%) i zwiększa się, gdy stężenie wapnia w osoczu zwiększa się na skutek zmian chorobowych w kościach.

Eliminacja:

Badania na zwierzętach wykazały, że wątrobowe i metaboliczne wydalanie pamidronianu jest nieznaczne, i że jest on usuwany prawie całkowicie przez nerki. Po wlewie dożylnym około 20-55% dawki pamidronianu znajduje się w moczu w formie nie zmienionej przez 72 godziny. Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, że reszta dawki leku pozostaje w organizmie. Odsetek dawki pozostałej w organizmie nie zależy ani od wielkości dawki (w zakresie 15 - 180 mg) ani od czasu infuzji (w zakresie 1,25 - 60 mg/h). Pamidronian ulega eliminacji przez nerki w dwóch etapach, z okresami półtrwania mieszczącymi się w przedziale od 1,6 do 72 godzin. Pozorny klirens nerkowy leku wynosi około 54 ml/min i można zaobserwować tendencję korelacji klirensu nerkowego pamidronianu z klirensiem kreatyniny.

Ze względu na brak udziału wątroby i metabolizmu pozawątrobowego w usuwaniu pamidronianu disodowego z organizmu, istnieje tylko nieznaczne potencjalne ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami zarówno na poziomie metabolicznym, jak też na poziomie wiązania z białkami osocza.

Niewydolność wątroby:

Farmakokinetyka pamidronianu była badana u mężczyzn z prawidłową czynnością wątroby (n=6) lub zaburzoną w stopniu łagodnym do umiarkowanego (n=9), u których stwierdzono chorobę nowotworową związaną z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości. Każdy pacjent otrzymywał pojedynczą dawkę 90 mg pamidronianu we wlewie przez 4 godziny. Chociaż istniała statystyczna różnica w farmakokinetyce pamidronianu u pacjentów

z prawidłową i u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, nie miało to znaczenia klinicznego. U pacjentów z niewydolnością wątroby stwierdzono większe średnie wartości AUC (39,7%) i C_{max} (28,6%), a klirens osocza był zmniejszony (26,7%). Mimo to, pamidronian ulegał szybkiej eliminacji z osocza. Po upływie 12 do 36 godzin po infuzji nie zaobserwowano obecności pamidronianu we krwi pacjentów. Ze względu na to, że pamidronian jest podawany w cyklach comiesięcznych, nie należy się spodziewać kumulacji leku w organizmie. Nie zaleca się zmiany schematu dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz 4.2).

5.3. Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Toksyczność pamidronianu po podaniu dożylnym charakteryzuje się bezpośrednim (cytotoksycznym) działaniem na niektóre narządy o dobrym ukrwieniu, szczególnie na nerki. Pamidronian nie wykazuje działania mutagennego, nie stwierdzono też działania rakotwórczego.

6. Szczegółowe dane farmaceutyczne

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności

Ze względu na możliwość tworzenia kompleksów, preparatu Pamitor® nie należy dodawać do płynów infuzyjnych zawierających wapń.

6.3. Okres trwałości

24 miesiące.

Trwałość świeżo sporządzonych roztworów z użyciem roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy utrzymuje się przez 24 godziny w temperaturze 2-8 °C. Ze względu na możliwość skażenia mikrobiologicznego, gotowy preparat najlepiej zastosować natychmiast po sporządzeniu.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

6.5. Rodzaj i zawartość pojemnika

Opakowanie bezpośrednie: Przezroczyste ampułki z bezbarwnego szkła lub z polietylenu zawierające po 1 ml, 2 ml, 4 ml lub 6 ml koncentratu pamidronianu disodowego 15 mg/ml, co odpowiada zawartości 15 mg, 30 mg, 60 mg lub 90 mg pamidronianu disodowego.

Opakowanie zewnętrzne: pudełko tekturowe z nadrukiem zawierające 1 lub 4 ampułki.

6.6. Instrukcja dotycząca użytkowania leku

Patrz punkt 4.2.

7. Podmiot odpowiedzialny

Torrex Pharma GmbH

Lange Gasse 76/12, A – 1080 Wiedeń, Austria

8. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

10126

9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz data jego przedłużenia

12.12.2003

10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZATWIERDZA

dn. 12.12.2003

PREZES
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

prof. dr hab. med. Michał Pirożyński