

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIODRIBIN, 1 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu do infuzji zawiera 1 mg kladrybiny (*Cladribinum*).
Jedna fiolka zawiera 10 mg kladrybiny (*Cladribinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden mililitr roztworu do infuzji zawiera 3,96 mg sodu.
Jedna fiolka zawiera 39,55 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Białaczka włochatokomórkowa w każdym stadium choroby.
Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Białaczka włochatokomórkowa

Zaleca się dawkę 0,09 mg/kg mc. na dobę (3,6 mg/m² pc. na dobę) w 24-godzinnym ciągłym wlewie przez 7 dni. Nie należy modyfikować dawkowania.

W przypadku wystąpienia objawów neurotoksyczności lub nefrotoksyczności należy okresowo wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania produktu leczniczego.

Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości

Zaleca się dawkę 0,12 mg/kg mc na dobę (4,8 mg/m² pc. na dobę) w 2-godzinnym wlewie przez 5 kolejnych dni, w kolejnych cyklach co 28 dni. Zwykle wystarczą dwa kursy, maksymalnie 6 kursów. Jeśli po dwóch kursach nie ma żadnej poprawy, leczenie należy przerwać.

W przypadku zmniejszenia liczby limfocytów o 50% lub więcej należy zastosować następne 2 kursy i ponownie ocenić efekt leczenia i podjąć decyzję o zastosowaniu następnych 2 kursów.

Niewydolność nerek i wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć możliwość zmniejszenia dawki.

Dzieci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Biodribin u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kladrybinę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w chemioterapii chorób nowotworowych, w warunkach umożliwiających właściwą interwencję terapeutyczną w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Przed każdym podaniem kladrybiny należy ocenić stan ogólny pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji, skazy krwotocznej, neuropatii obwodowej; należy sprawdzić morfologię krwi i skład leukocytów oraz czynność nerek i wątroby.

Podczas stosowania produktu leczniczego, szczególnie podczas pierwszego kursu, należy właściwie nawodnić pacjenta, utrzymać dużą diurezę, w razie potrzeby stosować dożylnie płyny i (lub) produkty lecznicze moczopędne.

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności szpiku - neutropenia (liczba granulocytów $<1,0$ G/l) lub małopłytkowość (liczba płytek <50 G/l), objawów neurotoksyczności, zwłaszcza o dużym nasileniu, zakażeń miejscowych lub uogólnionych, niewydolności nerek, należy zachować szczególną ostrożność, odpowiednio zmniejszyć dawkowanie lub całkowicie przerwać leczenie.

Nie jest wskazane podawanie produktu leczniczego pacjentom w bardzo ciężkim stanie ogólnym.

Wpływ kladrybiny na nerki i wątrobę nie został jednoznacznie określony.

W trakcie stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić groźne dla życia działania niepożądane wymagające szybkiej interwencji terapeutycznej:

- Zahamowanie czynności szpiku i cytopenia wymagająca transfuzji płytek i (lub) masy erytrocytarnej.
- Zakażenia oportunistyczne: wirusowe, bakteryjne lub grzybicze (infekcje, które występują jako działanie niepożądane po poprzednim kursie); wymaga to wstrzymania podawania kladrybiny i zastosowania odpowiedniego intensywnego leczenia.
U pacjentów z granulocytopenią (liczba granulocytów $<1,0$ G/l) i małopłytkowością (liczba płytek <50 G/l) należy rozważyć celowość profilaktycznego stosowania produktów leczniczych przeciw zakażeniom tydzień przed i po zakończeniu stosowania kladrybiny.
- Zespół rozpadu nowotworu, szczególnie u pacjentów z leukocytozą przed rozpoczęciem leczenia większą niż 100 G/l i przy dużym obciążeniu ustroju komórkami nowotworowymi. Podczas stosowania kladrybiny i dwa dni po zakończeniu kursu należy podawać doustnie allopurinol w dawkach 300 mg raz lub dwa razy na dobę jako profilaktykę zespołu rozpadu nowotworu.
- Neuropatia obwodowa o znacznym nasileniu, może mieć charakter nieodwracalny.
- Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. PML).
Po podawaniu kladrybiny obserwowano przypadki PML, w tym prowadzące do zgonu. Postępującą wielogniskową leukoencefalopatię notowano od 6 miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia kladrybiną. W niektórych z tych przypadków stwierdzano ich związek z długotrwałą limfopenią. Lekarze powinni brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów, u których dojdzie do pojawienia się nowych lub pogorszenia już występujących podmiotowych lub przedmiotowych objawów neurologicznych, poznawczych lub behawioralnych.
Sugerowana ocena PML obejmuje konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizę płynu mózgowo-rdzeniowego pod względem zawartości DNA wirusa JC (ang. JCV) metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang. PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku zakażenia JCV. Ujemny wynik badania PCR JCV nie wyklucza PML. Jeśli nie będzie możliwe postawienie alternatywnego rozpoznania, może być uzasadnione wykonanie dodatkowych badań kontrolnych i oceny. Jeśli u pacjenta podejrzewa

się PML, nie należy go dalej leczyć kładrybiną.

Ze względu na silną i długotrwałą immunosupresję, związaną ze stosowaniem analogów nukleozydów (leków stosowanych w leczeniu nowotworów) takich jak Biodribin, istnieje ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów. Pierwotne nowotwory hematologiczne, leczone produktem leczniczym Biodribin (np. białaczka włochatokomórkowa), mogą być również czynnikiem ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów.

Zawartość sodu

Biodribin, 1mg/ml, roztwór do infuzji zawiera 39,55 mg sodu w każdej fiole 10 ml, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie są znane interakcje kładrybiny z innymi produktami leczniczymi. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych cytotoksycznych, należy zachować szczególną ostrożność w trakcie stosowania kładrybiny z innymi produktami leczniczymi powodującymi immunosupresję i mielosupresję.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że kładrybina stosowana w okresie ciąży może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Produkt Biodribin jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

W trakcie stosowania produktu Biodribin należy przerwać karmienie piersią, gdyż może to być niekorzystne dla dziecka.

Wpływ na płodność

Pacjentom, zarówno kobietom jak i mężczyznom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie ciąży i uprzedzić ich o niekorzystnym wpływie kładrybiny na płód.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane produktu mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy rozważyć, czy stan pacjenta umożliwi wykonywanie tych czynności podczas stosowania produktu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano pod względem częstości występowania określonej następująco:

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 ($< 1/10\ 000$),

częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Wymienione działania niepożądane występują zazwyczaj w pierwszych 14 dniach leczenia lub w pierwszym miesiącu leczenia.

Białaczka włochatokomórkowa

– *Zaburzenia serca:*

Często: przyspieszona czynność serca, szmery w sercu.

– *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Bardzo często: neutropenia, ciężka niedokrwistość i małopłytkowość; limfopenia CD4; długotrwała pancytopenia (nie wiadomo, czy zmniejszenie liczby komórek szpiku jest spowodowane zwłóknieniem szpiku czy toksycznością kladrybiny).

Często: plamica, wybroczyny.

– *Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, niepokój.

– *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Często: nieprawidłowe szmery oddechowe, kaszel, duszność.

– *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Bardzo często: nudności.

Często: wymioty, zaparcia, biegunki, bóle brzucha, wzdęcia.

– *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Często: bóle mięśniowe, bóle stawów.

– *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Bardzo często: wysypka.

Często: świąd, ból, rumień.

– *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:*

Często: zakażenia oportunistyczne - zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze; ciężkie infekcje (posocznica, zapalenie płuc).

– *Zaburzenia naczyniowe:*

Często: obrzęki.

– *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: gorączka, zmniejszenie apetytu, uczucie zmęczenia.

Często: dreszcze, osłabienie, obfite pocenie, złe samopoczucie, bóle tułowia; odczyny w miejscu wstrzyknięcia: zaczerwienienie, obrzęk, ból, zakrzepica i zapalenie żyły związane raczej z infuzją i (lub) wymianą cewnika, a nie z samym produktem leczniczym.

– *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*

Częstość nieznana: nowotwory wtórne (np. rak płuc)

Przewlekła białaczka limfatyczna

– *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Bardzo często: neutropenia, ciężka niedokrwistość i małopłytkowość (zwłaszcza w 2. kursie leczenia); plamica.

Często: zaburzenia krzepnięcia.

– *Zaburzenia układu nerwowego:*

Bardzo często: ból głowy.

– *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo często: kaszel.

Często: nieprawidłowe szmery oddechowe.

– *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Często: biegunka, nudności.

– *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: zapalenie tkanki łącznej, bolesność skóry.

– *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:*

Często: zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne np. skóry, wirusowe zakażenia skóry, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia lub zapalenia jelit, kandydoza jamy ustnej, zakażenia układu moczowego

– *Zaburzenia naczyniowe:*

Często: zapalenie żyły.

– *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: miejscowe reakcje skórne w miejscu iniekcji, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęki.

Często: obfite pocenie.

– *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*

Częstość nieznana: nowotwory wtórne (np. rak płuc)

Chłoniaki nieziarnicze

- *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*
Bardzo często: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość.
- *Zaburzenia żołądka i jelit:*
Niezbyt często: nudności, wymioty.
- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*
Często: rumień, pokrzywka.
- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:*
Bardzo często: zakażenia bakteryjne.
Często: zakażenia wirusowe, grzybicze.
Niezbyt często: ciężkie infekcje (posocznica, gruźlica, zapalenie płuc).
- *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*
Często: gorączka.

Inne zaburzenia krwi i układu chłonnego obserwowane u niektórych chorych leczonych kładrybiną, obejmują niedokrwistość czystoczerwonokrwinkową (PRCA) oraz niedokrwistość autoimmunohemolityczną.

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

Dawki kładrybiny większe niż zalecane mogą powodować ciężkie objawy neurotoksyczności (w tym nieodwracalne niedowłady kończyn), ostrą nefrotoksyczność i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do neutropenii, niedokrwistości i małopłytkowości (patrz punkt 4.4). Nie jest znane specyficzne antidotum. Nie ma danych dotyczących skuteczności stosowania dializy i hemodializy. W przypadku przedawkowania należy zaprzestać dalszego podawania produktu leczniczego i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi puryny;
kod ATC: L01BB04

Mechanizm działania

Czynny składnik produktu leczniczego, kładrybina, wykazuje działanie cytotoksyczne na limfocyty. Kładrybina (2-chlorodeoksyadenozyna) jest antagonistą deoksyadenozyny, otrzymanym przez zastąpienie w pierścieniu purynowym wodoru atomem chloru. Wskutek tego cząsteczka kładrybiny nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozykowej (ADA) i gromadzi się w postaci fosforanu kładrybiny w limfocytach.

Kładrybina działa wybiórczo cytotoksycznie na prawidłowe i nowotworowe komórki limfocytów i monocytów, w których jest dużo kinazy deoksycytydynamowej w stosunku do deoksynukleotydyazy.

Kladrybina działa również na limfocyty dzielące się. Z tego powodu produkt leczniczy jest skuteczny w leczeniu niektórych przewlekłych chorób rozrostowych układu limfatycznego, w których ilość dzielących się komórek stanowi niewielką część nowotworu.

Działanie farmakodynamiczne

Kladrybina przenika do komórek za pośrednictwem błonowych białek transportujących. W komórkach jest aktywowana poprzez enzymatyczną fosforylację. Fosforan kladrybiny działa hamująco na wiele enzymów odpowiedzialnych za komórkowy metabolizm nukleozydów (m.in. na reduktazę rybonukleotydową i deaminazę deoksycytidyno-monofosforanową). Prowadzi to do zaburzeń wewnątrzkomórkowej puli trifosforanów deoksyrbonukleozydów, aktywacji endonukleaz, fragmentacji DNA i śmierci komórek w wyniku apoptozy. Fosforan kladrybiny jest również inhibitorem syntezy DNA i powoduje zahamowanie cyklu komórkowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kladrybina jest szczególnie skuteczna w leczeniu białaczki włochatokomórkowej. Całkowite długotrwałe remisje (od wielu miesięcy do wielu lat) występowały u ponad 85% pacjentów po 1 lub 2 kursach leczenia.

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, pierwotnie lub wtórnie oporną na leczenie innymi cytostatykami, podanie kladrybiny powodowało obiektywną odpowiedź kliniczną (całkowitą lub częściową remisję) w prawie połowie przypadków. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, niereagującym na leczenie innymi cytostatykami.

Dodatkowo, w badaniach klinicznych zaobserwowano, że przy zastosowaniu monoterapii kladrybiną można uzyskać korzystne efekty w leczeniu innych chorób limfoproliferacyjnych (np. chłoniaki skórne z komórek T, makroglobulinemia Waldenstroema, białaczki granulocytarne). Ponadto, możliwe jest uzyskanie pozytywnych wyników w leczeniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, towarzyszącej zespołom limfoproliferacyjnym, jednakże w wyniku leczenia może nastąpić anemia hemolityczna.

Skuteczność kladrybiny w skojarzeniu z innymi cytostatykami nie jest większa od skuteczności monoterapii.

Nie wykazano skuteczności kladrybiny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o dużej złośliwości, ostrej białaczki limfoblastycznej i szpiczaka mnogiego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kladrybina jest transportowana czynnie do wnętrza limfocytów, a jej kumulacja i cytotoksyczność zależy od stężenia w osoczu. Podawanie raz dziennie przez 5 kolejnych dni zapewnia ciągłą ekspozycję limfocytów na fosforan kladrybiny.

Losy kladrybiny w ustroju można przedstawić otwartym modelem trójkompartmentowym. Po podaniu dożylnym, $t_{0,5\alpha}$ wynosi 8 minut, $t_{0,5\beta}$ - 1,1 h, a $t_{0,5\gamma}$ - 6,3h. Biologiczny okres półtrwania w limfocytach wynosi 23 godziny. Stężenie kladrybiny w stanie stacjonarnym podawanej w ciągłym wlewie przez 7 dni wynosiło 5,7 ng/ml, a klirens wynosił 665,5 ml/godz./kg.

Kladrybina przenika bardzo dobrze do tkanek, objętość dystrybucji wynosi 9 l/kg. Kladrybina przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i osiąga trzykrotnie mniejsze stężenie niż w surowicy. Wiązanie z białkami wynosi 20%.

Kladrybina nie kumuluje się w organizmie. Metabolizm i sposób wydalania jest mało poznany.

Fosforany kladrybiny są defosforylowane przez wewnątrzkomórkowe 5' nukleotydyazy. U pacjentów z litym guzem otrzymujących w ciągu 5 dni dawkę od 3,5 do 8,1 mg/m²/dobę średnio 18% dawki było wydalane z moczem. Kladrybina wydalana jest przez nerki, częściowo w postaci niezmiennionej, częściowo po hydrolizie jako 2-chloroadenina.

Niewydolność nerek może zwiększać stężenie produktu leczniczego we krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na ciężarnych myszach i szczurach zaobserwowano działanie teratogenne kladrybiny, zwłaszcza na narząd wzroku. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano właściwości mutagenne tego związku (pękanie chromosomów). Potencjalne działanie rakotwórcze kladrybiny nie zostało ustalone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan dwuwodny
Kwas fosforowy
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kladrybiny nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi w tym samym zestawie do wlewów.

Produkt leczniczy można rozcieńczać wyłącznie roztworem chlorku sodu 0,9% z zachowaniem zasad aseptyki.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu/rozcieńczeniu

Po pierwszym otwarciu produkt należy niezwłocznie zużyć. Niewykorzystaną część roztworu należy zniszczyć lub przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Po rozcieńczeniu roztworem NaCl 0,9%, sporządzony roztwór do infuzji należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Niewykorzystany roztwór do infuzji przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie. Jeśli nie zostanie niezwłocznie zużyty, za czas przechowywania w trakcie użycia oraz za warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca produkt leczniczy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła bezbarwnego (klasa I), z korkiem bromobutylovym i kapslem aluminiowym, w tekturowym pudełku.

1 fiolka 10 ml

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

Produkt należy stosować pod nadzorem specjalisty w zakresie hematologii lub chemioterapii chorób nowotworowych.

Odpowiednią ilość produktu podaje się we wlewie dożylnym: pompą infuzyjną bez rozcieńczenia lub we wlewie kroplowym bezpośrednio po rozcieńczeniu odpowiedniej ilości produktu leczniczego w 500 ml roztworu chlorku sodu 0,9%.

Przed podaniem należy obejrzyć roztwór sprawdzając, czy nie ma w nim zanieczyszczeń. Produkt leczniczy można stosować tylko, jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

W białaczce włochatokomórkowej wlew trwa 24 godziny, a w przewlekłej białaczce limfatycznej i chłoniakach nieziarniczych o małym stopniu złośliwości – 2 godziny.

Należy przestrzegać zasad pracy z cytostatykami: nosić okulary i rękawiczki ochronne oraz odpowiedni strój ochronny.

Jeśli produkt leczniczy zetknie się ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast starannie umyć to miejsce dużą ilością wody.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady i sprzęt do infuzji należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego
ul. Rydygiera 8
01-793 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/7134

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 maja 1997 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO