

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Mitomycin Accord 10 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje ali intravezikalno uporabo

Mitomycin Accord 20 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje ali intravezikalno uporabo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 mg mitomicina.

Ena viala vsebuje 20 mg mitomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje ali intravezikalno uporabo

Modro vijoličast stisnjen prašek ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mitomycin se uporablja pri paliativni terapiji tumorjev.

Mitomycin se uporablja **intravensko** v monokemoterapiji ali v okviru kombinirane citostatične kemoterapije pri:

- napredovalem metastatskem raku želodca
- napredovalem in/ali metastatskem raku dojke

Poleg tega se mitomycin uporablja **intravensko** v okviru kombinirane kemoterapije pri:

- nedrobnoceličnem raku pljuč
- napredovalem raku trebušne slinavke

Intravezikalno se uporablja za preprečevanje ponovitve površinskega raka sečnega mehurja po transuretralni resekciji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Mitomycin smejo uporabljati le zdravniki, ki imajo izkušnje s tem zdravljenjem in le, če je strogo indiciran ter ob stalnem spremljanju hematoloških parametrov. Ključnega pomena je, da je injekcija dana intravensko. Če je zdravilo injicirano perivazalno (v tkivo okoli žile), se v prizadetem predelu pojavi obsežna nekroza tkiva.

Če ni drugače predpisano, je odmerjanje mitomicina naslednje:

Intravenska uporaba

V citostatični monokemoterapiji se mitomicin po navadi uporablja intravensko kot bolusna injekcija. Priporočeni odmerek je 10-20 mg/m² telesne površine na 6 do 8 tednov, 8-12 mg/m² telesne površine na 3 do 4 tedne ali 5-10 mg/m² telesne površine na 1 do 6 tednov, odvisno od uporabljene terapevtske sheme.

Zdravila Mitomicin Accord, 10 mg ali 20 mg, prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se ne sme rekonstituirati v vodi.

Odmerki nad 20 mg/m² povzročajo več toksičnih učinkov brez terapevtske koristi. Največji kumulativni odmerek mitomicina je 60 mg/m².

V primeru kombiniranega zdravljenja je odmerjanje bistveno manjše. Zaradi tveganja za aditivno mielotoksičnost, odkloni od potrjenih protokolov zdravljenja niso dovoljeni brez posebnega razloga.

Intravezikalna uporaba

Pri intravezikalnem zdravljenju se v sečni mehur 1 krat na teden vnese 20-40 mg mitomicina v 20 do 40 ml fosfatnega pufra s pH 7,4 ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida ali vode za injekcije. Zdravljenje traja od 8 do 12 tednov. V primeru intravezikalne uporabe mora biti pH vrednost urina nad 6.

Alternativno priporočeno odmerjanje za preprečitev ponovitve površinskih tumorjev sečnega mehurja je vnos 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg telesne mase) v sečni mehur po uretralnem katetru od 1- do 3-krat na teden. Raztopina mora ostati v mehurju od 1 do 2 uri.

Posebne populacije

Odmerek je treba zmanjšati pri bolnikih, ki so predhodno imeli obsežno citostatično zdravljenje, pri bolnikih z mielosupresijo in pri starejših bolnikih.

Starejši bolniki

Iz kliničnih študij ni na voljo dovolj podatkov o uporabi mitomicina pri bolnikih, starih 65 let ali več.

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

To zdravilo ni priporočljivo za bolnike z okvaro jeter, ker za to skupino bolnikov ni podatkov o učinkovitosti in varnosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost mitomicina nista bili dokazani pri otrocih, starih od 0 do 17 let.

Način uporabe

Raztopljeno zdravilo Mitomicin Accord je namenjeno za intravensko injiciranje ali infundiranje ali za intravezikalni vnos. Primerna je tudi delna uporaba.

Za pripravo rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.6.

Opozorila

- Zdravila Mitomicin Accord se ne sme uporabljati v mešanih injekcijah.
- Druge raztopine za injiciranje ali raztopine za infundiranje je treba uporabiti ločeno.
- Ključnega pomena je, da je injekcija dana intravensko.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sistemsko zdravljenje

Pancitopenija ali izolirana levkopenija/trombopenija, hemoragična diateza in akutne okužbe so absolutne kontraindikacije.

Restriktivne ali obstruktivne motnje pljučne ventilacije, poslabšano delovanje ledvic, poslabšano delovanje jeter in/ali slabo splošno zdravstveno stanje so relativne kontraindikacije. Če se je pred kratkim izvajala radioterapija ali terapija z drugimi citostatiki je to lahko dodatna kontraindikacija.

Intravezikalno zdravljenje

Perforacija stene sečnega mehurja je absolutna kontraindikacija.

Cistitis je relativna kontraindikacija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi toksičnih učinkov mitomicina na kostni mozeg je treba druga mielotoksična zdravljenja (zlasti druge citostatike, obsevanje) uporabljati posebej previdno, da se čim bolj zmanjša tveganje aditivne mielosupresije.

Ključnega pomena je, da je injekcija dana intravensko. Če je zdravilo injicirano perivazalno (v tkivo okoli žile), se v prizadetem predelu pojavi obsežna nekroza tkiva. Za preprečitev nekroze veljajo naslednja priporočila:

- Zdravilo vedno injicirajte v velike vene na rokah.
- Ne injicirajte neposredno v veno, temveč raje injicirajte v cevko infuzijskega sistema z dobrim in varnim pretokom.
- Preden odstranite kanilo po dajanju zdravila v centralno veno, jo nekaj minut izpirajte z infuzijo, da boste odstranili morebiten ostanek mitomicina.

Če pride do ekstravazacije, je predel priporočljivo nemudoma infiltrirati z 8,4 % raztopino natrijevega hidrogenkarbonata, temu pa naj sledi injiciranje 4 mg deksametazona. Sistemske injiciranje 200 mg vitamina B₆ lahko do neke mere pripomore k obnovi prizadetega tkiva.

Dolgotrajno zdravljenje lahko povzroči kumulativne toksične učinke na kostni mozeg. Supresija kostnega mozga se lahko pojavi šele z zamikom in je najizrazitejša po 4 do 6 tednih ter se po dolgotrajni uporabi kumulira, zato je pogosto potrebna prilagoditev odmerka posamezniku.

Starejši bolniki imajo pogosto zmanjšano fiziološko funkcijo in depresijo kostnega mozga, ki je lahko dolgotrajna, zato je treba mitomicin pri tej populaciji uporabljati posebej previdno in skrbno spremljati bolnikovo stanje.

Posebna previdnost je potrebna v primeru možnega pojava ali poslabšanja infekcijske bolezni in motenega strjevanja krvi.

Mitomycin je za človeka mutagen in potencialno kancerogen. Izogibati se je treba stiku s kožo in sluznicami.

V primeru pljučnih simptomov, ki jih ni mogoče pripisati osnovni bolezni, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Toksične učinke na pljuča je mogoče učinkovito zdraviti s steroidi.

Zdravljenje je prav tako treba takoj prekiniti, če se pojavijo simptomi hemolize ali znaki poslabšanega delovanja ledvic (nefrotoksičnost).

V odmerkih > 30 mg mitomicina/m² telesne površine so opažali mikroangiopatično hemolitično anemijo. Priporočljivo je skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Novi izsledki kažejo, da je za odstranitev imunskih kompleksov, za katere se zdi, da imajo poleg stafilokoknega proteina A pomembno vlogo pri nastopu simptomov, lahko primeren terapevtski preizkus.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli druga antineoplastična zdravila, so zabeležili pojav akutne levkemije (v nekaterih primerih po predlevkemični fazi) in mielodisplastičnega sindroma.

Cepljenje s cepivi z živimi virusi (npr. proti rumeni mrzlici) poveča tveganje za okužbe in druge neželene učinke, npr. za gangrenozno vakcinijo in generalizirano vakcinijo, pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, kakršna se pojavi npr. med zdravljenjem z mitomicinom. Zato cepiv z živimi virusi ne smemo uporabljati med zdravljenjem. Po zaključku kemoterapije je potrebna previdnost pri uporabi cepiv z živimi virusi; cepljenja ne izvajajte prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku kemoterapije (glejte poglavje 4.5).

Priporočeni pregledi in varnostni ukrepi v primeru intravenske uporabe:

Pred začetkom zdravljenja

- Celotna krvna slika
- Preiskave pljučne funkcije v primeru suma na obstoječe poslabšano delovanje pljuč
- Preiskave delovanja ledvic za izključitev ledvične insuficience
- Preiskave delovanja jeter za izključitev jetrne insuficience

Med zdravljenjem

- Redne kontrole krvne slike
- Natančno spremljanje delovanja ledvic

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možno je mielotoksično medsebojno delovanje z drugimi oblikami zdravljenja, ki so toksična za kostni mozeg (zlasti z drugimi citotoksičnimi zdravili, obsevanjem).

Kombinacija z vinka alkaloidi ali bleomicinom lahko poveča pljučno toksičnost.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli mitomicin in fluorouracil ali tamoksifen, je bilo zabeleženo povečano tveganje za hemolitično-uremični sindrom.

V študijah na živalih je piridoksinijev klorid (vitamin B₆) povzročil izgubo učinka mitomicina.

Med zdravljenjem z mitomicinom se ne sme izvajati cepljenj s cepivi z živimi virusi (glejte poglavje 4.4).

Mitomicin lahko poveča kardiotoksičnost zdravil, ki vsebujejo učinkovino doksorubicin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi mitomicina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Mitomicin je mutagen, teratogen in kancerogen, zato lahko škodljivo vpliva na razvoj zarodka. Mitomicina se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V primeru, da je indikacija za zdravljenje pri nosečnici življenjskega pomena, je potrebna zdravniška presoja tveganj in škodljivih učinkov na otroka, ki bi lahko bili povezani s takšnim zdravljenjem.

Dojenje

Mitomicin se domnevno izloča v materino mleko. Zaradi dokazane mutagenosti, teratogenosti in kancerogenosti, se mitomicina ne sme uporabljati med obdobjem dojenja. Doječe matere morajo, pred uvedbo zdravljenja z mitomicinom, dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost/kontracepcija pri moških in ženskah

Spolno zrele bolnice morajo uporabljati kontracepcijsko zaščito med kemoterapijo in še do 6 mesecev po koncu kemoterapije, ali pa se vzdržati spolnih odnosov.

Mitomicin ima škodljive genetske učinke. Moškim, ki se zdravijo z mitomicinom, je zato treba svetovati, da med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju ne smejo zaploditi otroka. Priporočiti jim je treba, naj se pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranitvi sperme, ker obstaja možnost, da zdravljenje z mitomicinom povzroči ireverzibilno neplodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tudi če je to zdravilo uporabljeno po navodilih, lahko povzroči navzeo in bruhanje ter tako poslabša reakcijski čas v tolikšni meri, da je zmanjšana sposobnost vožnje motornih vozil in upravljanja strojev. To v še večji meri velja v primeru sočasnega uživanja alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Možni neželeni učinki sistemskega zdravljenja

Najpogostejši neželeni učinki sistemskega uporabljenega mitomicina so prebavni simptomi, npr. navzea in bruhanje ter supresija kostnega mozga z levkopenijo in večinoma dominantno

trombocitopenijo. Pri do 65 % bolnikov se pojavi supresija kostnega mozga.

Pri do 10 % bolnikov je treba pričakovati resne toksične učinke na organih v obliki intersticijske pljučnice ali nefrotoksičnosti.

Mitomycin je potencialno hepatotoksičen.

| | |
|---|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | <u>Zelo pogosti:</u> supresija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija <u>Redki:</u> življenjsko nevarna okužba, sepsa, hemolitična anemija |
| Bolezni imunskega sistema | <u>Zelo redki:</u> huda alergijska reakcija |
| Srčne bolezni | <u>Redki:</u> srčno popuščanje po predhodnem zdravljenju z antraciklini |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | <u>Pogosti:</u> intersticijska pljučnica, dispneja, kašelj, zasoplost <u>Redki:</u> pljučna hipertenzija, pljučna venookluzivna bolezen (PVOD - <i>pulmonary veno-occlusive disease</i>) |
| Bolezni prebavil | <u>Zelo pogosti:</u> navzea, bruhanje <u>Občasni:</u> mukozitis, stomatitis, driska, anoreksija |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | <u>Redki:</u> jetrna disfunkcija, zvišanje vrednosti transaminaz, zlatenica, venookluzivna bolezen (VOD - <i>veno-occlusive disease</i>) jeter |
| Bolezni kože in podkožja | <u>Pogosti:</u> eksantem, alergijski kožni izpuščaj, kontaktni dermatitis, palmarno-plantarna eritrodisestezija (PPE) <u>Občasni:</u> alopecija <u>Redki:</u> generaliziran eksantem |
| Bolezni sečil | <u>Pogosti:</u> |

| | |
|---|--|
| | <p>ledvična disfunkcija, zvišanje vrednosti kreatinina v serumu, glomerulopatija, nefrotoksičnost</p> <p><u>Redki:</u> hemolitično-uremični sindrom (HUS) (pogosto s smrtnim izidom), mikroangiopatična hemolitična anemija (sindrom MAHA)</p> |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | <p><u>Pogosti:</u> po ekstrapoziciji: celulitis, nekroza tkiva</p> <p><u>Občasni:</u> zvišana telesna temperatura</p> |

Možni neželeni učinki intravezikalnega zdravljenja

| | |
|--------------------------|---|
| Bolezni kože in podkožja | <p><u>Pogosti:</u> pruritus , alergijski kožni izpuščaj, kontaktni dermatitis, palmarno-plantarni eritem</p> <p><u>Redki:</u> generaliziran eksantem</p> |
| Bolezni sečil | <p><u>Pogosti:</u> cistitis (lahko hemoragičen), disurija, nikturija, polakisurija, hematurija, lokalno draženje stene sečnega mehurja</p> <p><u>Zelo redki:</u> nekrotizirajoči cistitis, alergijski (eozinofilni) cistitis, stenoza odvodnega dela sečil, zmanjšanje zmogljivosti mehurja, kalcifikacija stene mehurja in fibroza stene mehurja</p> |

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba pričakovati hudo mielotoksičnost ali celo mieloftizo, s tem da se polno razvit klinični učinek lahko pojavi šele čez približno 2 tedna.

Obdobje, v katerem število levkocitov pade na najnižjo vrednost, je lahko 4 tedne. Zato je v primeru suma na preveliko odmerjanje potrebno tudi dolgotrajno natančno spremljanje hematoloških parametrov.

Ker učinkovitih antidotov ni, je pri vsaki uporabi zdravila potrebna najvišja stopnja previdnosti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), drugi citotoksični antibiotiki
Oznaka ATC: L01DC03

Antibiotik mitomicin je citostatično zdravilo iz skupine alkilirajočih citostatikov.

Mitomicin je antibiotik z antineoplastičnim delovanjem, izoliran iz *Streptomyces caespitosus*. Prisoten je v neaktivni obliki. Aktivacija v trifunkcionalno alkilirajočo učinkovino je hitra, bodisi pri fiziološkem pH v prisotnosti NADPH v serumu, bodisi znotrajcelično v skoraj vseh telesnih celicah z izjemo možganov, ker mitomicin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Trije alkilirajoči radikali izvirajo iz kinonske, aziridinske in uretanske skupine. Mehanizem delovanja temelji predvsem na alkilaciji DNA (v manjši meri RNA) z ustreznim zavrtjem sinteze DNA. Stopnja okvare DNA je povezana s kliničnim učinkom in je v odpornih celicah nižja kot v občutljivih celicah. Tako kot velja za druga alkilirajoča zdravila, poškodba v večji meri prizadene proliferirajoče celice kot celice v fazi mirovanja (G0) celičnega ciklusa. Poleg tega se zlasti pri uporabi večjih odmerkov sproščajo prosti peroksidni radikali, ki povzročijo prelome DNA. Sproščanje peroksidnih radikalov je povezano z vzorcem neželenih učinkov, ki so specifični za posamezne organe.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi 10-20 mg/m² mitomicina so bile največje izmerjene plazemske koncentracije med 0,4 - 3,2 µg/ml. Biološki razpolovni čas je kratek in znaša od 40 do 50 minut. Koncentracija v serumu upada bieksponentno, strmo v prvih 45 minutah in zatem počasneje.

Po približno 3 urah so koncentracije v serumu običajno pod mejo zaznave. Glavno mesto presnove in izločanja so jetra. V skladu s tem so veliko koncentracijo mitomicina zaznali v žolčniku. Skozi ledvice se mitomicin izloča le v majhnem obsegu.

Med intravezikalnim zdravljenjem se mitomicin absorbira v neznatni količini. Kljub temu pa ni mogoče popolnoma izključiti sistemskega učinka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih je mitomicin toksičen za vsa proliferirajoča tkiva, zlasti za celice kostnega mozga in sluznice prebavil, ter povzroči zavrtje spermogeneze.

Mitomicin ima mutagene, kancerogene in teratogene učinke, kar je mogoče dokazati v ustreznih eksperimentalnih modelih.

Lokalna toleranca

Mitomicin v primeru paravenskega injiciranja ali ekstravazacije v okoliško tkivo povzroči hudo nekrozo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Rekonstituirano zdravilo je treba uporabiti takoj.

Vsebina vial je namenjena samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Mitomicin Accord 10 mg in 20 mg je na voljo v stekleni viali jantarne barve (steklo tipa I) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Viale z 10 mg ali 20 mg mitomicina so pakirane v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intravenska uporaba:

Zdravila Mitomicin Accord, 10 mg ali 20 mg, prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se ne sme rekonstituirati v vodi.

Vsebino viala je treba rekonstituirati s fiziološko raztopino ali 20 % raztopino glukoze v razmerju:

10 ml za 10 mg mitomicina
20 ml za 20 mg mitomicina

| Raztopina za rekonstitucijo/redčenje | Koncentracija | pH območje | Osmolalnost |
|--------------------------------------|--|------------|---------------------|
| Fiziološka raztopina | 1,0 mg/ml (rekonstitucija) 0,1 mg/ml (redčenje) | 4,5 – 7,5 | Pribl. 290 mOsm/Kg |
| 20 % raztopina glukoze | 1,0 mg/ml (rekonstitucija) 0,1 mg/ml (redčenje) | 3,5 – 7,0 | Pribl. 1100 mOsm/Kg |

Intravezikalna uporaba:

Vsebino viala je treba rekonstituirati s fiziološko raztopino ali fosfatnim pufrom s pH 7,4 ali vodo za injekcije v razmerju:

10 ml za 10 mg mitomicina
20 ml za 20 mg mitomicina

| Raztopina za rekonstitucijo | Koncentracija | pH območje | Osmolalnost |
|-----------------------------|---------------|------------|--------------------|
| Fiziološka raztopina | 1,0 mg/ml | 4,5 – 7,5 | Pribl. 290 mOsm/kg |
| Fosfatni puffer pH 7,4 | 1,0 mg/ml | 6,0 – 8,5 | Pribl. 185 mOsm/kg |
| Voda za injekcije | 1,0 mg/ml | 5,0 – 7,5 | 5-15 mOsm/kg |

Noseče zdravstvene delavke ne smejo ravnati s tem zdravilom in ga ne smejo dajati. Zdravilo Mitomicin Accord ne sme priti v stik s kožo. Če pride v stik s kožo, je treba kožo večkrat umiti z 8,4 % raztopino natrijevega hidrogenkarbonata, nato pa z milom in vodo. Krem za roke ali učinkovin, ki mehčajo kožo, se ne sme uporabljati, ker lahko pripomorejo k prodiranju zdravila v epidermalno tkivo.

Če pride zdravilo v stik z očmi, je treba oči večkrat sprati s fiziološko raztopino. Nato je treba oko več dni opazovati za morebiten pojav znakov okvare roženice. Če je potrebno, je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Rekonstituirana raztopina je bistra, modro vijoličasta, brez vidnih delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Odpadni material je treba uničiti v skladu s standardnimi bolnišničnimi postopki za citotoksične snovi, ob upoštevanju trenutne zakonodaje o odlaganju nevarnega odpada.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

20 mg: H/16/02164/001-002

10 mg: H/16/02164/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 5. 2016

Datum zadnjega podaljśanja: 16. 7. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 5. 2023