

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ESTRACYT 140 mg καψάκια σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρικό μετά νατρίου άλας φωσφορικής εστραμουστίνης που αντιστοιχεί σε 140 mg φωσφορικής εστραμουστίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος προστάτη

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Estracyt πρέπει να χορηγείται από προσωπικό με πείρα στη χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Η δοσολογία κυμαίνεται από 7 - 14 mg/kg βάρους (4 - 8 καψάκια) ημερησίως σε 2 (ή σε 3) διηρημένες δόσεις. Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με 4 - 6 καψάκια για την επίτευξη δόσης τουλάχιστον 10 mg/kg. Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται όχι λιγότερο από 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά τη λήψη τροφής με ένα ποτήρι νερό. Γάλα, προϊόντα γάλακτος ή φάρμακα που περιέχουν ασβέστιο, μαγνήσιο ή αργίλιο (π.χ. αντιόξινα), δεν πρέπει να λαμβάνονται συγχρόνως με καψάκια Estracyt.

Αν δεν παρατηρηθεί ανταπόκριση μετά την πάροδο 4 - 6 εβδομάδων, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στην οιστραδιόλη ή στη μουστάρδα αζώτου.

— Χρήση σε παιδιά.

Χρήση σε ασθενείς με πεπτικό έλκος ή σοβαρή ηπατική νόσο.

Χρήση σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο: ισχαιμικές ή θρομβοεμβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με κατακράτηση υγρών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Estracyt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού καταστολή του μυελού των οστών, με ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας, θρόμβωσης ή θρομβοεμβολικών διαταραχών, ειδικά όταν σχετίζονται με θεραπεία με οιστρογόνα. Θα πρέπει επίσης να ασκείται προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλική ή με στεφανιαία νόσο και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Ανοχή στη γλυκόζη - Επειδή είναι δυνατόν να ελαττωθεί η ανοχή στη γλυκόζη, οι ασθενείς με διαβήτη χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με Estracyt.

Αυξημένη Αρτηριακή Πίεση - Επειδή είναι δυνατόν να προκληθεί υπέρταση, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά.

Κατακράτηση υγρών - Επιδείνωση προϋπάρχοντος ή αρχόμενου περιφερικού οιδήματος ή αποφρακτικής καρδιακής νόσου έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς σε θεραπεία με Estracyt. Άλλες καταστάσεις που μπορούν να επηρεαστούν από κατακράτηση υγρών, όπως επιληψία, ημικρανία ή νεφρική δυσλειτουργία, χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση.

Μεταβολισμός ασβεστίου/φωσφόρου - Το Estracyt μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου και πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μεταβολικές ασθένειες των οστών που σχετίζονται με υπερασβεστιαμία. Οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και οστεοβλαστικές μεταστάσεις βρίσκονται σε κίνδυνο για υποασβεστιαμία και διά τούτο τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα τους θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Το Estracyt μπορεί να μεταβολίζεται ανεπαρκώς σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς. Πρέπει να διενεργούνται ηπατικές δοκιμασίες σε τακτά διαστήματα.

Σημείωση: Δεδομένου ότι ορισμένες ενδοκρινείς και ηπατικές λειτουργίες επηρεάζονται από φάρμακα τα οποία εμπεριέχουν οιστρογόνα, επηρεάζονται και οι αντίστοιχες τιμές των εργαστηριακών δοκιμών.

Ανοσοκατασταλτική δράση/Αυξημένη ευαισθησία σε Λοιμώξεις - Η χορήγηση εμβολίων ζώντων ή ζώντων-αδρανοποιημένων μικροοργανισμών σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του Estracyt, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν Estracyt. Τα εμβόλια νεκρών ή αδρανοποιημένων μικροοργανισμών μπορούν να χορηγηθούν. Παρά ταύτα, η ανταπόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι ελαττωμένη.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχει αναφερθεί ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν τόσο τη θεραπευτική δράση όσο και την τοξικότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, προφανώς με αναστολή του μεταβολισμού τους.

Γάλα, προϊόντα γάλακτος ή φάρμακα που περιέχουν ασβέστιο, μαγνήσιο ή αργίλιο, μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση του Estracyt, επομένως η ταυτόχρονη λήψη τους θα πρέπει να αποφεύγεται. Ο μηχανισμός πίσω από την αλληλεπίδραση αυτή είναι ο σχηματισμός αδιάλυτων αλάτων εστραμουστίνης με τα πολυσθενή μεταλλικά ιόντα.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του Estracyt και των αναστολέων του MEA, που πιθανώς προκαλεί αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.8) δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Είναι γνωστό ότι τόσο η οιστραδιόλη όσο και οι μoustάρδες αζώτου έχουν μεταλλαξιογόνο δράση, επομένως οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Estracyt θα πρέπει να εφαρμόζουν αντισυλληπτικές μεθόδους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά η επίδραση του Estracyt στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν γυναικομαστία, ναυτία/έμετο και κατακράτηση υγρών/οίδημα.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν εμβολή, ισχαιμία του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειοοίδημα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, κατατάσσονται παρακάτω ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και συχνότητα, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία, Λευκοπενία	Θρομβοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού			Υπερευαισθησία

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
συστήματος			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Κατακράτηση υγρών		
Ψυχιατρικές διαταραχές			Συγχυτική κατάσταση, Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Λήθαργος, Κεφαλαλγία	
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανεπάρκεια συμφορητική	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Ισχαιμία του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές		Εμβολή	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία και Έμετος*, Διάρροια*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Αγγειοοίδημα**, Αλλεργική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Γυναικομαστία		Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Θρόμβωση της θέσης ένεσης (ενδοφλέβιο διάλυμα)

* Ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων θεραπείας.

** Μπορεί να εμφανιστεί αγγειοοίδημα (Οίδημα του Quincke, οίδημα του λάρυγγα). Σε πολλές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβανομένης και μίας περίπτωσης με θανατηφόρα έκβαση, οι ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολείς ACE. Η θεραπεία με εστραμουστίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση που εμφανιστεί αγγειοοίδημα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Παρόλο που μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία στο θέμα της υπερδοσολογίας, θεωρείται λογικό να αναμένεται ότι τα επεισόδια αυτά θα μπορούσαν να προκαλέσουν έντονες εκδηλώσεις των γνωστών παρενεργειών που σχετίζονται με το Estracyt, ειδικά των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, το περιεχόμενο του στομάχου πρέπει να κενωθεί με πλύση και πρέπει να εφαρμοσθεί συμπτωματική αγωγή. Οι αιματολογικές και οι ηπατικές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα τουλάχιστον έξι εβδομάδων μετά από υπερδοσολογία με Estracyt.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, κωδικός ATC : L01XX11

Μηχανισμός δράσης

Η φωσφορική εστραμουστίνη (EMP) είναι ένα μοναδικό αντινεοπλασματικό φάρμακο με διπλό μηχανισμό δράσης. Η οιστρόνη και η οιστραδιόλη, παράγωγα του μεταβολισμού της φωσφορικής εστραμουστίνης, έχουν επιδείξει αντιγοναδοτροπική δράση, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τα ελαττωμένα επίπεδα της τεστοστερόνης, παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται μετά από χειρουργικό ευνουχισμό. Η εστραμουστίνη, ο κυτταροτοξικός μεταβολίτης ο οποίος παράγεται με αποφωσφορυλίωση της μητρικής ένωσης, υφίσταται περαιτέρω μεταβολισμό σε εστρομουστίνη και οι δύο αυτοί μεταβολίτες ασκούν αντιμιτωτικές δράσεις σε καρκινικά κύτταρα. Οι επιδράσεις αυτές εξαρτώνται από μια αναστολή του σχηματισμού των μικροσωληνίσκων στη μετάφαση και από αποικοδόμηση των μικροσωληνίσκων στη μεσόφαση. Οι μικροσωληνιακές επιδράσεις έχουν επίσης αποδειχθεί σε ξενομοσχέματα ανθρώπινων προστατικών όγκων *in vivo*. Η αναστολή του πολυμερισμού των μικροσωληνίσκων που προκαλεί η εστραμουστίνη έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται σε απευθείας αλληλεπίδραση με την τουμπουλίνη. Επιπρόσθετα, μία αλληλεπίδραση μεταξύ εστραμουστίνης και πρωτεϊνών που σχετίζονται με τους μικροσωληνίσκους (MAP's) έχει αποδειχθεί.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εστραμουστίνη έχει δείξει ότι τροποποιεί τη λειτουργία της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε ανθεκτικές κυτταρικές σειρές, αυξάνοντας έτσι την ενδοκυτταρική συγκέντρωση φαρμάκων και ενδυναμώνοντας την κυτταροτοξικότητα συγχρόνως χορηγουμένων κυτταροτοξικών φαρμάκων. Αυτή η τροποποιητική ικανότητα θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για τη συνέργεια η οποία βρέθηκε σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές προστατικών καρκινικών κυττάρων *in vitro* μεταξύ της εστραμουστίνης και άλλων φαρμάκων όπως η πακλιταξέλη, η βινβλαστίνη, η ετοποσίδη και η δοξορουβικίνη.

In vivo δεδομένα που καταδεικνύουν τη συνεργική δράση της εστραμουστίνης και της ετοποσίδης έναντι προστατικών όγκων σε αρουραίους υποστηρίζουν επιπρόσθετα την υπόθεση αυτή,

Το Estracyt σε συνδυασμό με βινβλαστίνη, ετοποσίδη ή ταξόλη έδωσε καλύτερη ανταπόκριση από ότι το κάθε φάρμακο μόνο του, χωρίς αυξημένη τοξικότητα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση ραδιοεπισημασμένης EMP μελετήθηκε σε έναν ασθενή μετά από του στόματος χορήγηση του προϊόντος σε μορφή κάψουλας. Η απορρόφηση από το στόμα βρέθηκε να ανέρχεται περίπου στο 75% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Η EMP είναι προ-φάρμακο. Αποφωσφορυλιώνεται ταχέως στον γαστρεντερικό σωλήνα σε εστραμουστίνη και η ανέπαφη EMP δεν βρίσκεται στο πλάσμα μετά από του στόματος χορήγηση. Το επίπεδο της πρωτεϊνικής δέσμευσης της EMP είναι 99%. Η εστραμουστίνη μεταβολίζεται σε εστρομουστίνη, η οποία αποτελεί την κυριότερη ένωση στο πλάσμα. Η σχετική από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα (AUC_{po}/AUC_{iv}) της εστρομουστίνης είναι υψηλή, περίπου 90% σε νηστικούς ασθενείς. Τόσο η εστραμουστίνη όσο και η εστρομουστίνη είναι κυτταροτοξικές ουσίες και εμφανίζουν υψηλό επίπεδο πρωτεϊνικής δέσμευσης. Ο χρόνος ημιζωής της απέκκρισης της εστρομουστίνης είναι περίπου 80 ώρες. Η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη μεταβολίζονται περαιτέρω στα αντίστοιχα οιστρογόνα: οιστραδιόλη και οιστρόνη.

Κατανομή

Η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη έχουν ανιχνευθεί στον ανθρώπινο προστατικό καρκινικό ιστό μετά από θεραπεία με EMP. Σε ασθενείς, έχουν βρεθεί υψηλότερα επίπεδα εστραμουστίνης και εστρομουστίνης στον καρκινικό ιστό, από ότι στο πλάσμα. Ο λόγος γι' αυτό μπορεί να είναι ότι η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη προσλαμβάνονται από τον προστατικό ιστό μέσω σύνδεσης με μία ειδική πρωτεΐνη η οποία έχει βρεθεί να υπάρχει στον καρκινικό ιστό του προστάτη.

Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, βρίσκεται στο πλάσμα ανέπαφη EMP, η οποία μεταβολίζεται ταχέως (χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης: 1,2 ώρες) και σχηματίζονται οι ίδιοι μεταβολίτες όπως και μετά από του στόματος χορήγηση. Η εστραμουστίνη είναι ο κύριος μεταβολίτης και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Τα επίπεδα της EMP και των μεταβολιτών της στο πλάσμα σχετίζονται σχεδόν γραμμικά με τη χορηγηθείσα δόση μετά από χορήγηση από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Το επίπεδο ισορροπίας των μεταβολιτών δεν μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας από το στόμα.

Η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη αποβάλλονται από τη χολή και τα κόπρανα και δεν εμφανίζονται στα ούρα. Η οιστραδιόλη και η οιστρόνη μεταβολίζονται περαιτέρω και αποβάλλονται μερικώς από τα ούρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τιμή του LD₅₀ της φωσφορικής εστραμουστίνης (EMP) μετά από του στόματος χορήγηση είναι μεγαλύτερη από 2.000 mg/kg για ποντίκια και αρουραίους. Η τιμή του LD₅₀ μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 440 και 192 mg/kg για ποντίκια και αρουραίους, αντίστοιχα και

μεταξύ 400 και 800 mg/kg για σκύλους. Τα κυριότερα όργανα στόχος μετά από άπαξ χορήγηση είναι το αιμολεμφοποιητικό και το ενδοκρινές σύστημα καθώς και τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά όργανα αναπαραγωγής.

Οι τοξικές δράσεις μετά από επανειλημμένη χορήγηση μελετήθηκαν σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους. Τα κυριότερα όργανα στόχος για την από του στόματος και την ενδοφλεβίως χορηγούμενη EMP στα πιο πάνω αναφερόμενα πειραματόζωα είναι το αιμολεμφοποιητικό και το ενδοκρινές σύστημα καθώς και τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά όργανα αναπαραγωγής. Στον σκύλο και στον πίθηκο, οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα εν λόγω όργανα/συστήματα σχετίζονται κυρίως με την οιστρογονική δράση της ένωσης, ενώ στον αρουραίο παρατηρήθηκαν αμφοτέρως οιστρογονική και κυτταροτοξική δράση.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής ή καρκινογένεσης και η μεταλλαξιογόνος δράση της ένωσης δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Ωστόσο, η EMP, όμοια με άλλους οιστρογονικούς και αντιμιτωτικούς παράγοντες, πρέπει να θεωρείται τοξική για τα όργανα αναπαραγωγής καθώς και δυνητικά μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λαουρυλοθεικό νάτριο, κεκαθαρμένος τάλκης, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου (Aerosil 200).

Κενό καψάκιο: ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου CI 77891 E171.

6.2 Ασυμβατότητες

Καθίζηση της φωσφορικής εστραμουστίνης παρατηρείται παρουσία αλάτων ασβεστίου, μαγνησίου ή αργιλίου.

6.3 Διάρκεια Ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία των 100 καψακίων σε γυάλινο φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51 Ν. Ψυχικό,
Αθήνα, Ελλάδα
Τηλέφωνο: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44391/15-9-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

15-03-1989 / 15-09-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2021