

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTULECZNICZEGO

Atosiban Accord, 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY ILOŚCIOWY

1 ampułko-strzykawka z 0,9 ml roztworu zawiera 6,75 mg atozybanu (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆFARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez cząstek stałych.

pH 4,0-5,0

Osmoralność 290 – 340 mOsmol/L.

4. SZCZEGÓŁOWE DANEKLINICZNE

4.1 Wskazania dostosowania

Atosiban Accord jest wskazany do hamowania przedwczesnej czynności porodowej u dorosłych kobiet w ciąży, jeśli:

- w okresie 30 minut występują co najmniej 4 regularne, trwające co najmniej 30 sekund skurcze macicy,
- rozwarcie szyjki macicy wynosi od 1 do 3 cm (u pierworódek od 0 do 3 cm), a skrócenie szyjki macicy $\geq 50\%$,
- wiek ciążowy wynosi od 24 do 33 pełnych tygodni,
- tętno płodu jest prawidłowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Atosiban Accord powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Atosiban Accord jest podawany dożylnie w trzech następujących po sobie etapach: dawka początkowa w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (w bolusie - 6,75 mg) z użyciem produktu Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, po której natychmiast stosuje się ciągły wlew dożylny w wysokiej dawce (dawka nasycająca 300 mikrogramów/min) produktu Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, przez 3 godziny, po czym kontynuuje się wlew dożylny w niższej dawce produktu Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (dawka podtrzymująca 100 mikrogramów/min) w czasie do 45 godzin. Czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin.

Całkowita dawka podana w trakcie pełnego kursu leczenia produktem Atosiban Accord nie powinna być większa niż 330,75 mg atozybanu.

Leczenie w postaci początkowej dawki w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (w bolusie) należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu zagrażającego porodu przedwczesnego. Natychmiast po wstrzyknięciu początkowej dawki należy zastosować wlew dożylny (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji). W przypadku utrzymywania się skurczów macicy w trakcie stosowania produktu Atosiban Accord, należy rozważyć inny sposób leczenia.

Poniższa tabela przedstawia schemat dawkowania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) i następującym po nim wlewie dożylnym:

Faza	Sposób postępowania	Szybkość wlewu	Dawka atosibanu
1	0,9 ml w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) wstrzyknięcie podane w ciągu 1 minuty	nie dotyczy	6,75 mg
2	3 godzinny wlew dożylny nasycający	24 ml/godz. (300 µg/min.)	54 mg
3	Trwający do 45 godzin wlew dożylny podtrzymujący	8 ml/godz. (100 µg/min.)	do 270 mg

Ponawianie leczenia:

W przypadku konieczności powtórzenia leczenia atosibanem, należy je również rozpocząć od wstrzyknięcia dawki początkowej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) produktu Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, a następnie zastosować wlew dożylny produktu Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atosibanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atosibanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atosiban należy stosować ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Atosiban Accord u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat.

Brak
dostępnych
danych.

Sposób
podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Atosiban Accord nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- wiek ciążowy poniżej 24 lub powyżej 33 pełnych tygodni,
- przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży trwającej powyżej 30tygodni,
- zaburzenia tętna płodu,
- przedporodowy krwotok maciczny wymagający natychmiastowego porodu,
- rzucawka lub ciężki stan przedrzucawkowy wymagające porodu,

- wewnątrzmaciczna śmierć płodu,
- podejrzenie zakażenia wewnątrzmacicznego,
- łożysko przodujące,
- przedwczesne oddzielenie się łożyska,
- jakiegokolwiek inny stan matki lub płodu, w którym podtrzymywanie ciąży jest niebezpieczne,
- nadwrażliwość na substancję(e) czynną(e) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy atozyban jest stosowany u pacjentek, u których nie można wykluczyć przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, korzyści z opóźnienia porodu powinny być oszacowane w stosunku do ryzyka zapalenia błon płodowych.

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność przy stosowaniu atozybanu (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu atozybanu w ciążach mnogich oraz u pacjentek, u których wiek ciążowy wynosi od 24 do 27 tygodni, z powodu małej liczby leczonych pacjentek. Korzyść z zastosowania atozybanu w tych podgrupach jest więc niepewna.

Ponawianie leczenia produktem Atosiban Accord jest możliwe, jednak doświadczenie kliniczne z wielokrotnym ponawianiem terapii, do trzech powtórzeń, jest ograniczone (patrz punkt 4.2).

W przypadku wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu decyzja o kontynuowaniu lub ponownym podaniu produktu Atosiban Accord zależy od oceny dojrzałości płodu.

Podczas podawania atozybanu oraz w przypadku utrzymywania się skurczów macicy zaleca się monitorowanie czynności skurczowej macicy i tętna płodu.

Jako antagonistę oksytocyny, atozyban może teoretycznie ułatwiać wiotczenie macicy i krwawienie poporodowe, dlatego też należy kontrolować stopień utraty krwi po porodzie. Jednak w trakcie badań klinicznych nie stwierdzano nieprawidłowego obkurczania się macicy po porodzie.

Ciąża mnoga i produkty lecznicze o działaniu tokolitycznym, takie jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, mogą zwiększyć ryzyko obrzęku płuc. Dlatego atozyban powinien być stosowany ostrożnie w przypadku ciąży mnogiej i (lub) równoczesnego podawania innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wydaje się, aby atozyban wchodził w zależne od cytochromu P450 interakcje z innymi lekami, ponieważ w badaniach *in vitro* wykazano, że atozyban nie jest substratem dla systemu cytochromu P450 i nie hamuje enzymów cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie leków.

Przeprowadzono badania interakcji z betametazonem i labetalolem u zdrowych ochotniczek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy atozybanem i betametazonem lub labetalolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Atozyban należy stosować tylko wtedy, gdy zagrażający poród przedwczesny rozpoznano pomiędzy 24. i 33. ukończonym tygodniem ciąży.

Karmienie piersią

Jeśli w trakcie ciąży kobieta karmi piersią urodzone wcześniej dziecko, to w czasie leczenia produktem Atosiban Accord należy przerwać karmienie piersią, ponieważ uwalnianie oksytocyny podczas karmienia piersią może wzmacniać kurczliwość macicy i może neutralizować efekt leczenia tokolitycznego.

W badaniach klinicznych z użyciem atozybanu nie stwierdzono żadnego wpływu na karmienie piersią. Wykazano, że małe ilości atozybanu przechodzą z osocza do mleka kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania toksyczności dla zarodka i (lub) płodu nie wykazały toksycznego działania atozybanu. Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane atozybanu zostały określone dla matek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych. W sumie u 48% pacjentek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych wystąpiły objawy niepożądane. Obserwowane działania niepożądane miały zazwyczaj umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u matek są nudności (14%).

U noworodków badania kliniczne nie ujawniły żadnych specyficznych działań niepożądanych atozybanu. U niemowląt objawy niepożądane mieściły się w zakresie normalnie występujących odchyłań i były porównywalne co do częstości z tymi, które występowały w grupach z placebo i beta-mimetykami.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są w kolejności według zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne			Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia serca		Tachykardia		

Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, uderzenia gorąca		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd, wysypka	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi				Krwotok maciczny, atonie macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Gorączka	

Dane uzyskanie po dopuszczeniu do obrotu

Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszane były zaburzenia oddechowe, takie jak duszność i obrzęk płuc, zwłaszcza w powiązaniu z równoczesnym podawaniem innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym, jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, i (lub) u kobiet z ciążą mnogą.

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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

W odnotowanych kilku przypadkach przedawkowania atozybanu nie stwierdzono występowania specyficznych objawów. Nie jest znane specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, kod ATC: G02CX01

Atosiban Accord zawiera atozyban (INN), syntetyczny peptyd ([Mpa¹,D-Tyr(Et)²,Thr⁴,Orn⁸]-oxytocin) będący konkurencyjnym antagonistą ludzkiej oksytocyny na poziomie receptorowym. Wykazano, że u szczurów i świnek morskich atozyban łączy się z receptorami oksytocyny, zmniejszając częstość skurczów i napięcie mięśni macicy, przez co osłabia czynność skurczową macicy. Wykazano również, że atozyban łączy się z receptorami wazopresyny, zmniejszając jej działanie. U zwierząt atozyban nie wykazywał wpływu na układ krążenia.

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, atozyban, w zalecanych dawkach, przeciwdziała skurczom macicy i indukuje stan spoczynkowy macicy. Relaksacja macicy po podaniu atozybanu następuje szybko, skurcze macicy zostają znacząco zredukowane w ciągu 10 minut, a osiągnięty stan spoczynkowy macicy (≤ 4 skurcze/godzinę) pozostaje stabilny przez 12 godzin.

Badania kliniczne III fazy (badania CAP-001) zawierają dane dotyczące 742 kobiet, u których rozpoznano zagrażający poród przedwczesny pomiędzy 23. a 33. tygodniem ciąży, i które dobrano losowo do otrzymywania albo atozybanu (zgodnie z tym schematem dawkowania), albo β -agonisty (we właściwie określonych dawkach).

Pierwszorzędowy punkt końcowy: pierwszorzędowym kryterium skuteczności był odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu przedwczesnego i które nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Dane wykazują, że u 59,6% ($n=201$) i 47,7% ($n=163$) kobiet leczonych odpowiednio atozybanem i β -agonistą nie doszło do porodu przedwczesnego, i że kobiety te nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Większość niepowodzeń leczniczych w badaniu CAP-001 była spowodowana złą tolerancją. Niepowodzenia lecznicze spowodowane niewystarczającą skutecznością były znacząco ($p=0.0003$) częstsze w grupie kobiet leczonych atozybanem ($n=48$, 14,2%), niż w grupie kobiet leczonych β -agonistą ($n=20$, 5,8%). W badaniu CAP-001, prawdopodobieństwo, że w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie dojdzie do porodu i nie będzie wymagane inne leczenie tokolityczne było podobne u kobiet leczonych atozybanem i beta-mimetykami, których ciąża trwała od 24 do 28 tygodni. Jednak wniosek ten oparty jest na bardzo małej próbie ($n=129$ pacjentek).

Drugorzędowy punkt końcowy: drugorzędowe parametry skuteczności obejmowały odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia. Nie było różnicy pomiędzy grupami z atozybanem i beta-mimetykami w odniesieniu do tego parametru.

Średni (SD) wiek ciążowy w czasie porodu był taki sam w dwóch grupach: 35,6 (3,9) i 35,3 (4,2) tygodnia odpowiednio w grupach z atozybanem i β -agonistą ($p=0,37$). Odsetek przyjęć na oddział intensywnej terapii noworodków był podobny w obu grupach leczniczych (około 30%), podobnie jak czas pobytu i wspomaganie wentylacji. Średnia (SD) masa urodzeniowa wynosiła 2491 (813) gramów w grupie z atozybanem i 2461 (831) gramów w grupie z β -agonistą ($p=0,58$).

Wyniki badań płodów i matek nie wykazały różnic pomiędzy grupami z atozybanem i β -agonistą, ale badania kliniczne były niewystarczające, aby wykluczyć możliwe różnice.

Z 361 kobiet leczonych atozybanem w badaniach III fazy, 73 były leczone ponownie co najmniej jeden raz, 8 było leczonych ponownie co najmniej 2 razy i 2 były leczone ponownie 3 razy (patrz punkt 4.4).

Ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania atozybanu u kobiet, których ciąża trwa krócej niż 24 pełne tygodnie, nie zostały ustalone w randomizowanych badaniach kontrolowanych, leczenie tej grupy pacjentek atozybanem nie jest wskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniu z kontrolą placebo było 5/295 (1,7%) zgonów płodów/dzieci w grupie z placebo i 15/288 (5,2%) w grupie z atozybanem, z których dwa nastąpiły w piątym i ósmym miesiącu życia. Jedenaście spośród 15 zgonów w grupie z atozybanem miało miejsce w ciążach trwających od 20 do 24 tygodni, jednak w tej podgrupie rozkład pacjentek był nierówny, (19 kobiet w grupie z atozybanem, 4 w grupie z placebo).

U kobiet, u których ciąża trwała dłużej niż 24 tygodnie, nie było różnic w umieralności (1,7% w grupie z placebo i 1,5% w grupie z atozybanem).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych nieciążarnych ochotniczek otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (10 do 300 mikrogramów/min w czasie 12 godzin), stężenie osoczone w stanie równowagi dynamicznej wzrastało proporcjonalnie do dawki.

Klirens, objętość dystrybucji i okres półtrwania były niezależne od dawki.

Wchłanianie

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (300 mikrogramów/min przez 6 do 12 godzin), stężenie osoczone w stanie równowagi dynamicznej występowało w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia wlewu (średnio 442 ± 73 ng/ml, zakres od 298 do 533 ng/ml).

Po zakończeniu wlewu stężenie osoczone obniżało się gwałtownie z początkowym (t_a) i końcowym (t_b) okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio $0,21 \pm 0,01$ i $1,7 \pm 0,3$ godziny. Średnia wartość klirensu wynosiła $41,8 \pm 8,2$ litrów/godz.

Dystrybucja

Średnia wartość objętości dystrybucji wynosiła $18,3 \pm 6,8$ litrów.

U kobiet ciężarnych atozyban łączy się z białkami osocza w 46-48%. Nie wiadomo, czy wolna frakcja różni się istotnie w przedziałach farmakokinetycznych matek i płodów. Atozyban nie przenika do krwinek czerwonych.

Atozyban przenika przez łożysko. Po wlewie dożylnym 300 mikrogramów/min u zdrowych ciężarnych kobiet w czasie porodu, stosunek stężenia atozybanu płód/matka wynosił 0,12.

Metabolizm

Zidentyfikowano dwa metabolity w osoczu i moczu kobiet. Stosunek stężeń w osoczu głównego metabolitu M1 (de α -(Orn⁸, Gly-NH⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocin) do atozybanu w drugiej godzinie i na zakończenie wlewu wynosił odpowiednio 1,4 i 2,8. Nie wiadomo, czy M1 gromadzi się w tkankach.

Wydalenie

Atozyban jest znajdowany w moczu tylko w małych ilościach. Jego stężenie w moczu jest około 50 razy mniejsze niż stężenie M1. Nie wiadomo, jaka część atozybanu jest wydalana z kałem. *In vitro*, główny metabolit M1 jest około 10 razy mniej skuteczny niż atozyban w hamowaniu skurczów macicy wywołanych oksytocyną. Metabolit M1 jest wydzielany z mlekiem (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność przy stosowaniu atozybanu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Nie wydaje się, aby atozyban hamował izoformy wątrobowego cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono żadnych układowych efektów toksycznych u szczurów i psów, ani w czasie dwutygodniowych badań toksyczności z dawką dożylną w przybliżeniu 10-krotnie

większą niż dawka lecznicza stosowana u ludzi, ani w czasie trzymiesięcznych badań toksyczności z dawką podskórną (do 20 mg/kg/dobę). Najwyższa dawka atozybanu podawanego podskórną nie wywołująca działań niepożądanych była około 2 razy większa od dawki leczniczej stosowanej u ludzi.

Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym. Badania nad rozrodczością, z dawkami podawanymi w okresach od zagnieżdżenia zygoty aż do późnej fazy ciąży, nie wykazały żadnego wpływu toksycznego ani na matki ani na płody. Płody szczurów narażone były na dawki przewyższające około 4-krotnie dawkę, jaką otrzymuje ludzki płód podczas dożylnego podawania leku kobietom. Badania na zwierzętach wykazały hamowanie laktacji, czego można było oczekiwać z racji hamującego wpływu na czynność oksytocyny.

W testach *in vitro* i *in vivo* atozyban nie miał właściwości onkogennych ani mutagennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas solny stężony
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ampułko-strzykawka zawiera 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 6,75 mg atozybanu. Ampułko-strzykawka składająca się z pojemnika z bezbarwnego szkła (typu I) oraz tłoka składającego się z korka z gumy bromobutylowej oraz trzonka tłoka z PP.

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

Nie podawać leku jeśli roztwór zawiera cząstki stałe i barwa uległa zmianie.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24849

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2018

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12.05.2022