

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Carglumic acid/ Tillomed 200mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg καργλουμινικού οξέος.

Κάθε δισκίο περιέχει έως και 2,19 mg (0,095 mmol) νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, μη επικαλυμμένο δισκίο σε σχήμα κάψουλας με τρεις γραμμές θραύσης και στην επάνω και στην κάτω πλευρά του δισκίου.

Το δισκίο μπορεί να χωριστεί σε ίσα μισά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Carglumic acid/ Tillomed ενδείκνυται για τη θεραπεία

- υπεραμμωναιμίας λόγω πρωτογενούς ανεπάρκειας N-ακετυλογλουταμινικής συνθάσης.
- υπεραμμωναιμίας λόγω ισοβαλικτικής οξυαιμίας.
- υπεραμμωναιμίας λόγω μεθυλμαλονικής οξυαιμίας.
- υπεραμμωναιμίας λόγω προπιονικής οξυαιμίας.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Carglumic acid/ Tillomed θα πρέπει να αρχίζει υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία μεταβολικών διαταραχών.

Δοσολογία:

- Για ανεπάρκεια N-ακετυλογλουταμινικής συνθάσης:

Με βάση την κλινική εμπειρία, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει από την πρώτη κιόλας ημέρα της ζωής.

Η αρχική ημερήσια δόση θα πρέπει να είναι 100 mg/kg μέχρι 250 mg/kg αν χρειάζεται.

Στη συνέχεια, θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να διατηρούνται τα φυσιολογικά επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα (βλέπε τμήμα 4.4).

Μακροπρόθεσμα, ενδέχεται να μην χρειάζεται αύξηση της δόσης ανάλογα με το βάρος του σώματος, εφόσον επιτυγχάνεται επαρκής έλεγχος του μεταβολισμού· οι ημερήσιες δόσεις κυμαίνονται από 10 mg/kg έως 100 mg/kg.

Δοκιμή ανταπόκρισης του καργλουμινικού οξέος

Συνιστάται η δοκιμή της ατομικής ανταπόκρισης στο καργλουμινικό οξύ πριν την έναρξη οιασδήποτε μακροπρόθεσμης θεραπείας. Παράδειγμα:

- Σε κωματώδες παιδί, αρχίζετε με δόση 100 έως 250 mg/kg/ημέρα και μετράτε τη συγκέντρωση αμμωνίας στο πλάσμα τουλάχιστον πριν από κάθε χορήγηση. Κανονικά επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε μερικές ώρες από την έναρξη του Carglumic acid/ Tillomed.

- Σε ασθενείς με μέτρια υπεραμμωναιμία, χορηγείτε δοκιμαστική δόση 100 έως 200 mg/kg/ημέρα επί 3 ημέρες με σταθερή λήψη πρωτεϊνών και διενεργείτε επαναληπτικές μετρήσεις της συγκέντρωσης αμμωνίας στο πλάσμα (πριν και 1 ώρα μετά από κάθε γεύμα). Ρυθμίζετε τη δόση προκειμένου να πετυχαίνετε φυσιολογικά επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα.

- Για ισοβαλερική οξυαιμία, μεθυλμαλονική οξυαιμία και προπιονική οξυαιμία:

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει με την εμφάνιση υπεραμμωναιμίας σε ασθενείς με οργανική οξυαιμία. Η αρχική ημερήσια δόση θα πρέπει να είναι 100 mg/kg μέχρι 250 mg/kg αν χρειάζεται.

Στη συνέχεια, θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να διατηρούνται τα φυσιολογικά επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα (βλέπε τμήμα 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το φάρμακο αυτό προορίζεται ΜΟΝΟ για από στόματος χρήση (κατάποση ή λήψη μέσω ρινογαστρικού σωλήνα με τη χρήση σύριγγας, εάν είναι απαραίτητο).

Με βάση τα φαρμακοκινητικά στοιχεία και την κλινική εμπειρία, συνιστάται να διαιρείται η συνολική ημερήσια δόση σε δύο έως τέσσερις ίσες δόσεις οι οποίες να δίδονται πριν το γεύμα ή τη σίτιση. Το σπάσιμο των δισκίων στα δύο επιτρέπει τις περισσότερες από τις απαιτούμενες ρυθμίσεις στην δοσολογία. Περιστασιακά, μπορεί να αποβεί χρήσιμη και η χρήση τετάρτων δισκίου για τη ρύθμιση της δοσολογίας που έχει γράψει ο ιατρός.

Τα δισκία θα πρέπει να διασπείρονται σε τουλάχιστον 5-10 ml νερό και να καταπίνονται αμέσως, ή να χορηγούνται δια ταχείας ώθησης με σύριγγα μέσω ρινογαστρικού σωλήνα.

Το εναίωρημα έχει ελαφρώς όξινη γεύση.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οιοδήποτε από τα έκδοχα.

Ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της χρήσης καργλουμινικού οξέος αντενδείκνυται (βλ. τμήματα 4.6 και 5.3)

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ι προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θεραπευτική παρακολούθηση

Τα επίπεδα αμμωνίας και αμινοξέων στο πλάσμα πρέπει να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων.

Επειδή διατίθενται ελάχιστα στοιχεία για την ασφάλεια του καργλουμινικού οξέος, συνιστάται η συστηματική παρακολούθηση των ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών λειτουργιών καθώς και των αιματολογικών παραμέτρων.

Διατροφική διαχείριση

Μπορεί να απαιτηθεί περιορισμός των πρωτεϊνών και του συμπληρώματος αργινίνης σε περίπτωση χαμηλής ανοχής σε πρωτεΐνες.

Carglumic acid/ Tillomed περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μέγιστη ημερήσια δόση, ήτοι είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διενεργηθεί συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στο καργλουμινικό οξύ. Μελέτες σε ζώα έχουν αποκαλύψει ελάχιστη τοξικότητα στην ανάπτυξη (βλ. τμήμα 5.3). Η χορήγηση σε έγκυες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Γαλουχία

Αν και δεν είναι γνωστό αν το καργλουμινικό οξύ εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, έχει αποδειχθεί ότι ανευρίσκεται στο γάλα θηλαζόντων επίμυων (βλ. τμήμα 5.3). Για αυτό το λόγο, αντενδείκνυται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της χρήσης του καργλουμινικού οξέος (βλ. τμήμα 4.3).

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακάτω παρατίθενται οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανεπάρκεια Ν-ακετυλογλουταμινικής συνθάσης

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	αυξημένη εφίδρωση
	Μη γνωστές	εξάνθημα
Έρευνες	Όχι συχνές	αυξημένες τρανσαμινάσες

- Ανεπιθύμητες ενέργειες στην οργανική οξυαιμία

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	βραδυκαρδία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Όχι συχνές	διάρροια, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μη γνωστές	εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	πυρεξία

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

4.9. Υπερδοσολογία

Σε ένα ασθενή στον οποίο δόθηκε καργλουμινικό οξύ, στον οποίο η δόση αυξήθηκε μέχρι τα 750mg/kg/ημέρα, επήλθαν συμπτώματα δηλητηρίασης τα οποία μπορούν να χαρακτηριστούν σαν συμπαθομιμητική αντίδραση: ταχυκαρδία, άφθονη εφίδρωση, αυξημένη βρογχική έκκριση, αυξημένη θερμοκρασία σώματος και ανησυχία. Τα συμπτώματα αυτά εξαφανίστηκαν μόλις μειώθηκε η δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αμινοξέα και παράγωγα

κωδικός ATC: A16AA05.

Μηχανισμός δράσης

Το καργλουμινικό οξύ είναι ένα δομικό ανάλογο του ακετυλογλουταμινικού άλατος, το οποίο αποτελεί το φυσιολογικά απαντώμενο ενεργοποιητή της καρβαμυλοφωσφορικής συνθετάσης, του πρώτου ενζύμου του κύκλου ουρίας.

Το καργλουμινικό οξύ έχει δείξει *in vitro* ότι ενεργοποιεί την καρβαμυλοφωσφορική συνθετάση του ήπατος. Παρά τη χαμηλότερη συγγένεια της καρβαμυλοφωσφορικής συνθετάσης με το καργλουμινικό οξύ από ό,τι με το N-ακετυλογλουταμινικό άλας, το καργλουμινικό οξύ έχει δείξει *in vivo* ότι διεγείρει την καρβαμυλοφωσφορική συνθετάση και ότι είναι πολύ πιο αποτελεσματικό από ό,τι το N-ακετυλογλουταμινικό άλας στην προστασία κατά της δηλητηρίασης με αμμωνία στους αρουραίους. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί με τις εξής παρατηρήσεις:

- i) Η μιτοχονδριακή μεμβράνη είναι ευκολότερα διαπερατή από το καργλουμινικό οξύ από ό,τι από το N-ακετυλογλουταμινικό άλας.
- ii) Το καργλουμινικό οξύ είναι πιο ανθεκτικό από ό,τι το N-ακετυλογλουταμινικό άλας στην υδρόλυση με αμινοακυλάση η οποία απαντάται στην κυτοσόλη.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις:

Άλλες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε αρουραίους κάτω από διαφορετικές πειραματικές συνθήκες, οδήγησαν σε αυξημένη διαθεσιμότητα αμμωνίας (λιμός, δίαιτα χωρίς πρωτεΐνες ή με υψηλές πρωτεΐνες). Το καργλουμινικό οξύ έδειξε ότι μειώνει τα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα και αυξάνει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και τα ούρα, ενώ αυξήθηκε σημαντικά το περιεχόμενο του ήπατος σε ενεργοποιητές της καρβαμυλοφωσφορικής συνθετάσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια N-ακετυλογλουταμινικής συνθάσης, το καργλουμινικό οξύ έδειξε να προκαλεί ταχεία ομαλοποίηση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα, συνήθως εντός 24 ωρών. Όταν η θεραπεία εφαρμόστηκε πριν από οιαδήποτε μόνιμη βλάβη του εγκεφάλου, οι ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογική σωματική και ψυχοκινητική ανάπτυξη. Σε ασθενείς με οργανική οξυαιμία (νεογνά και μη-νεογνά), η θεραπεία με καργλουμινικό οξύ προκάλεσε ταχεία μείωση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα, μειώνοντας τον κίνδυνο νευρολογικών επιπλοκών.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του καργλουμινικού οξέος έχουν μελετηθεί σε υγιείς άντρες εθελοντές που χρησιμοποίησαν προϊόν με και χωρίς ραδιοσήμανση.

Απορρόφηση

Μετά από μια εφάπαξ δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους, υπολογίζεται ότι περίπου το 30% του καργλουμινικού οξέος απορροφάται. Σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο, σε 12 εθελοντές στους οποίους δόθηκαν δισκία Carglumic acid Tillomed, οι συγκεντρώσεις πλάσματος έφθασαν στο υψηλότερο επίπεδο στα 2,6 µg/ml (διάμεσος όρος και διακύμανση 1,8-4,8) μετά από 3 ώρες (διάμεσος όρος και διακύμανση 2-4).

Κατανομή

Η καμπύλη απομάκρυνσης του καργλουμινικού οξέος από το πλάσμα είναι διφασική με ταχεία φάση τις πρώτες 12 ώρες μετά τη χορήγηση και στη συνέχεια αργή φάση (καταληκτικός χρόνος ημιζωής μέχρι 28 ώρες). Η διάχυση στα ερυθροκύτταρα είναι ανύπαρκτη. Δεν έχει εξακριβωθεί δέσμευση σε πρωτεΐνες.

Βιομετασχηματισμός

Ένα μέρος του καργλουμινικού οξέος μεταβολίζεται. Υπολογίζεται ότι ανάλογα με τη δραστηριότητά της, η εντερική βακτηριδιακή χλωρίδα μπορεί να συμβάλει στην έναρξη της διαδικασίας αποσύνθεσης, οδηγώντας έτσι σε μια κυμαινόμενη έκταση του μεταβολισμού του μορίου. Ένας μεταβολίτης ο οποίος έχει εντοπιστεί στα κόπρανα είναι το γλουταμινικό οξύ. Μεταβολίτες είναι ανιχνεύσιμοι στο πλάσμα με μέγιστη συγκέντρωση στις 36-48 ώρες και πολύ αργή πτώση (χρόνος ημιζωής γύρω στις 100 ώρες).

Το τελικό προϊόν του μεταβολισμού του καργλουμινικού οξέος είναι το διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο απομακρύνεται από τους πνεύμονες.

Απομάκρυνση

Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους, το 9% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα και το 60% στα κόπρανα.

Τα επίπεδα καργλουμινικού οξέος στο πλάσμα μετρήθηκαν σε ασθενείς όλων των κατηγοριών ηλικίας, από νεογνένητα νήπια έως έφηβους, οι οποίοι έτυχαν θεραπείας με διάφορες ημερήσιες δόσεις (7 – 122 mg/kg/ημέρα). Η διακύμανσή τους ήταν σύμφωνη με κείνη που μετρήθηκε σε υγιείς ενήλικες, ακόμα και σε νεογνένητα νήπια. Ανεξάρτητα από την ημερήσια δόση, τα επίπεδα μειώνονταν αργά επί 15 ώρες και έπεφταν γύρω στα 100 ng/ml.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι φαρμακολογικές μελέτες ασφαλείας έδειξαν ότι το Carglumic acid/ Tillomed χορηγούμενο από το στόμα σε δόσεις των 250, 500, 1000 mg/kg δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην αναπνοή, το κεντρικό νευρικό σύστημα και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Το Carglumic acid Tillomed δεν έδειξε σημαντική μεταλλαξιογόνο δραστηριότητα σε σειρά δοκιμών γονοτοξικότητας οι οποίες διενεργήθηκαν *in vitro* (δοκιμή του Ames, ανάλυση της λεμφοκυτταρικής μετάφρασης στον άνθρωπο) και *in vivo* (δοκιμή μικροπυρήνα σε αρουραίο).

Οι εφάπαξ δόσεις καργλουμινικού οξέος μέχρι 2800 mg/kg από το στόμα και 239 mg/kg ενδοφλεβίως δεν προκάλεσαν θνησιμότητα ή μη φυσιολογικά κλινικά ευρήματα σε ενήλικες αρουραίους. Σε νεογνένητους αρουραίους οι οποίοι ελάμβαναν καθημερινά καργλουμινικό οξύ με σωλήνα από το στόμα επί 18 ημέρες καθώς και σε νεαρούς αρουραίους οι οποίοι ελάμβαναν καθημερινά καργλουμινικό οξύ επί 26 εβδομάδες, το Επίπεδο στο οποίο δεν Παρατηρείται Καμία Επίδραση (No Observed

Effect Level-NOEL) προσδιορίστηκε στα 500 mg/kg/ημέρα ενώ το Επίπεδο στο οποίο δεν Παρατηρείται Καμία Ανεπιθύμητη Επίδραση (No Observed Adverse Effect Level -NOAEL) προσδιορίστηκε στα 1000 mg/kg/ημέρα.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των δύο φύλων. Στους επίμυες και στους κονίκλους δεν έχουν παρατηρηθεί σημεία εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης σε δόσεις μητρικής τοξικότητας μέχρι και πενήντα φορές την έκθεση στους επίμυες και μέχρι και επτά φορές στους κονίκλους σε σύγκριση με τον άνθρωπο. Το καργλουμινικό οξύ απεκκρίνεται στο γάλα θηλάζοντων επίμυων και παρόλο που οι παράμετροι ανάπτυξης παρέμειναν ανεπηρέαστες, υπήρξαν κάποιες επιδράσεις στο σωματικό βάρος / στην αύξηση του σωματικού βάρους σε κουτάβια τα οποία θήλασαν από μητέρες οι οποίες έλαβαν 500 mg/kg/ημέρα και υψηλότερη θνησιμότητα κουταβιών από μητέρες που έλαβαν 2000 mg/kg/ημέρα, μια δόση η οποία προκάλεσε μητρική τοξικότητα. Οι μητρικές συστηματικές εκθέσεις στο φάρμακο μετά από δόσεις 500 και 2000 mg/kg/ημέρα ήταν εικοσιπέντε φορές και εβδομήντα φορές πολλαπλάσια της αναμενόμενης έκθεσης για τον άνθρωπο.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ικανότητας καρκινογένεσης με το καργλουμινικό οξύ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
υπρομελλόζη (E464)
λαυριλοθειικό άλας νατρίου
Μεθυλενοχλωρίδιο
κροσκαρμελοζη νατρίου (E468)
κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου (E551)
στεαρυλικό φουμαρικό άλας νατρίου (E485)

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Carglumic acid/ Tillomed διαθέσιμο σε απλό φύλλο αλουμινίου/PAP/PET ως υλικό καλύμματος και Αλουμίνιο-Αλουμίνιο απλό/OPA/AL/PVC ως φύλλο σχηματισμού, διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης που περιέχει διασπειρόμενα δισκία 5's, 15's & 60's.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ιδιαίτερη απαίτηση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

< Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}>

< Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

HH/MM/EEEE