

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Binabic 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje bicalutamidum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 188,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 10,5 mm, na jedné straně půlicí rýha.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení pro snazší polykání, nikoli za účelem dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Binabic 150 mg je indikován buď jako samostatná léčba nebo jako adjuvantní léčba po radikální prostatektomii nebo radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty s vysokým rizikem progresse nemoci (viz bod 5.1).

Přípravek Binabic 150 mg je rovněž indikován u pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým karcinomem prostaty, u kterých není chirurgická kastrace nebo jiný chirurgický zásah vhodný či přijatelný.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži včetně starších pacientů: Dávkování je jedna tableta 150 mg jednou denně perorálně. Přípravek Binabic 150 mg má být bez přerušování užíván minimálně po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater:

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater může docházet ke zvýšené akumulaci bicalutamidu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bicalutamid není určen k léčbě dětí (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

Bikalutamid je kontraindikován u žen a dětí (viz bod 4.6).

Bikalutamid nesmí být podáván pacientům, kteří vykazují hypersenzitivní reakci na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Bikalutamid nesmí být podáván současně s terfenadinem, astemizolem anebo cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba má být zahájena pod přímým dohledem specializovaného lékaře.

Bikalutamid je metabolizován převážně v játrech. Údaje ukazují, že vylučování bikalutamidu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být zpomaleno, což může vést ke zvýšenému hromadění přípravku v organismu. Proto u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater má být bikalutamid používán s opatrností.

Mají být prováděna opakovaná kontrolní vyšetření, tak aby byly včas odhaleny případné změny jaterních funkcí. Očekává se, že změny se ve většině případů vyskytnou v průběhu prvních 6 měsíců léčby bikalutamidem.

Závažné jaterní změny a jaterní selhání byly při léčbě bikalutamidem pozorovány vzácně (viz bod 4.8.), hlášeny byly i fatální případy. V těchto případech je nutné léčbu přerušit.

V případě prokazatelné progresy onemocnění při léčbě bikalutamidem, včetně zvýšení hodnot PSA, má být zváženo ukončení jeho dalšího podávání.

Bylo zjištěno, že bikalutamid inhibuje cytochrom P450 (CYP 3A4), proto je zapotřebí opatrnost při souběžném podávání léčivých přípravků metabolizovaných převážně prostřednictvím CYP 3A4 (viz body 4.3 a 4.5).

U pacientů užívajících bikalutamid byly vzácně hlášeny případy fotosenzitivních reakcí. Pacientům je třeba doporučit, aby se během užívání bikalutamidu vyvarovali přímé expozici nadměrnému slunečnímu nebo UV záření, přičemž lze zvážit použití opalovacích krémů. V případě přetrvávající a/nebo závažné fotosenzitivní reakce má být zahájena příslušná symptomatická léčba.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval. U pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5), má lékař před zahájením léčby bikalutamidem zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes.

Antiandrogenní léčba může zapříčinit morfologické změny spermií. Ačkoliv účinek bikalutamidu na morfologii spermií nebyl hodnocen a žádné takové změny nebyly u pacientů, kteří dostávali bikalutamid, hlášeny, pacienti a/nebo jejich partnerky mají používat vhodnou antikoncepci během léčby bikalutamidem a po dobu 130 dní po jejím skončení.

Potenciace účinků kumarinových antikoagulancií byla hlášena u pacientů léčených současně bikalutamidem. To může vést ke zvýšení protrombinového času (PT) a mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Některé případy byly spojeny s rizikem krvácení. Je doporučeno pečlivé sledování PT/INR a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Binabic 150 mg obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Binabic 150 mg obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že R-bikalutamid působí především jako inhibitor CYP3A4, se slabším inhibičním účinkem na aktivitu izoenzymů CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Klinické studie s antipyrinem jako markerem aktivity cytochromu P450 neprokázaly interakční potenciál bikalutamidu, avšak střední expozice (AUC) midazolamu se zvýšila téměř o 80 % při současném podávání bikalutamidu po dobu 28 dní. U přípravků s úzkým terapeutickým indexem, může být takový nárůst klinicky významný. Z tohoto důvodu je kontraindikováno podávání bikalutamidu současně s terfenadinem, astemizolem a cisapridem (viz bod 4.3) a zvýšené opatrnosti je zapotřebí při současném podávání bikalutamidu s přípravky jako je cyklosporin anebo inhibitory kalciových kanálů. Pokud dojde k projevům zvýšeného účinku nebo navýšení nežádoucích účinků těchto látek, je zapotřebí snížit jejich dávkování. U pacientů užívajících cyklosporin se doporučuje pečlivá kontrola jeho plazmatických hladin a klinického stavu pacienta při zahájení a při ukončení léčby bikalutamidem.

Při souběžném předepisování bikalutamidu s dalšími léčivými přípravky, které mohou inhibovat jeho oxidaci, například s cimetidinem a ketokonazolem, je nutná opatrnost. Mohlo by to vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím bikalutamidu, které by mohly teoreticky vést ke zvýraznění výskytu nežádoucích účinků.

In vitro studie ukázaly, že bikalutamid může vytěsňovat kumarinové antikoagulans warfarin z jeho vazebných míst na proteinech. Při souběžném podávání s bikalutamidem byl hlášen zvýšený účinek warfarinu a dalších kumarinových antikoagulancií. Proto se u pacientů, kterým je podáván bikalutamid souběžně s kumarinovými antikoagulanciemi, doporučuje pečlivé sledování PT/INR a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba bikalutamidem s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat Torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bikalutamid je kontraindikován u žen a nesmí být podáván těhotným ženám.

Kojení

Podávání bikalutamidu je během kojení kontraindikováno.

Fertilita

Reverzibilní porucha samčí fertility byla pozorována ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). U mužů je třeba počítat s obdobím subfertility nebo infertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že bikalutamid ovlivňuje schopnost pacientů řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně je třeba poznamenat, že se může příležitostně vyskytnout somnolence (viz bod 4.8). Tito pacienti mají dávat zvýšený pozor.

4.8 Nežádoucí účinky

V tomto bodě jsou nežádoucí účinky definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($\leq 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

TAB. 1: Frekvence nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita Angioedém Kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Snížené libido Deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať Somnolence
Srdeční poruchy	Není známo	prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění (hlášeny byly i fatální případy)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha Zácpa Dyspepsie Flatulence Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita Žloutenka Zvýšená hladina transamináz ^a
	Vzácné	Jaterní selhání ^d (hlášeny byly i fatální případy)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka
	Časté	Alopecie Hirsutismus/opětovný růst vlasů Suchost kůže ^c Svědění
	Vzácné	Fotosenzitivní reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsou	Velmi časté	Gynekomastie a citlivost prsů ^b
	Časté	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Asténie
	Časté	Bolest na hrudi Edém
Vyšetření	Časté	Nárůst hmotnosti

a. Jaterní změny byly vzácně závažné, často byly přechodné a vymizely či zlepšily se s pokračující terapií nebo po ukončení terapie.

b. Většina pacientů, kteří užívali bicalutamid 150 mg v monoterapii, zaznamenala gynekomastii a/nebo bolest prsů. Ve studiích byly tyto symptomy považovány za závažné až u 5 % pacientů. Gynekomastie nemusí spontánně ustoupit po ukončení léčby, zejména pokud byla léčba dlouhodobá.

c. Vzhledem ke kódovací konvenci studií EPC byla nežádoucí účinek "suchost kůže" kódován pod termínem COSTART "vyrážka". Proto nelze stanovit samostatné určení frekvence pro dávku 150 mg bicalutamidu a předpokládá se stejná frekvence jako u dávky 50 mg.

d. Uvedeno jako nežádoucí účinek po revizi postmarketingových údajů. Frekvence byla určena na základě výskytu hlášených nežádoucích účinků jaterního selhání u pacientů léčených otevřeně bicalutamidem ve studiích EPC s dávkou 150 mg.

e. Uvedeno jako nežádoucí účinek po revizi postmarketingových údajů. Frekvence byla určena na základě výskytu hlášených nežádoucích účinků intersticiální pneumonie u pacientů léčených během randomizovaného období léčby ve studiích EPC s dávkou 150 mg.

Zvýšení PT/INR: po uvedení přípravku na trh byl hlášen výskyt interakcí kumarinových antikoagulancií s bicalutamidem (viz body 4.4 a 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování. Neexistuje žádné specifické antidotum, léčba případného předávkování má být symptomatická. Dialýza nemusí být účinná vzhledem k tomu, že bicalutamid vykazuje vysokou míru vazby na bílkoviny a v moči se jako volný a nezměněný nenachází. Je indikována celková podpůrná léčba s častou kontrolou základních životních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiandrogeny.

ATC skupina: L02 B B03

Mechanismus účinku

Bicalutamid je nesteroidní antiandrogen, který nemá žádnou další endokrinní aktivitu. Váže se na androgenní receptory divokého nebo normálního typu, bez schopnosti aktivovat expresi genů, a tím inhibuje androgenní stimulaci. Výsledkem inhibice je regrese nádorů prostaty. Přerušování léčby bicalutamidem může u některých pacientů vést ke vzniku „syndromu z vysazení antiandrogenu“.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bicalutamid byl hodnocen v léčbě pacientů s lokalizovaným (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilým (T3-T4, jakékoliv N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatickým karcinomem prostaty v

kombinované analýze 3 placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií, provedených celkem s 8113 pacienty, u kterých byl bicalutamid podáván jako okamžitá hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba po radikální prostatektomii nebo radioterapii (primární ozařování zevním zdrojem). Při sledování s mediánem 9,7 roku byla u 36,6 % pacientů léčených bicalutamidem a u 38,17 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, zjištěna objektivní progresse onemocnění.

Snížení rizika objektivní progresse onemocnění bylo pozorováno ve všech skupinách pacientů, nejpatrnější však bylo u pacientů s nejvyšším rizikem progresse onemocnění. Proto se mohou lékaři rozhodnout, že optimální léčebná strategie pro pacienta s nízkým rizikem progresse onemocnění, především při adjuvantní léčbě po radikální prostatektomii, může spočívat v odložení hormonální terapie až do doby, dokud se neobjeví známky progresse choroby.

Při sledování s mediánem doby 9,7 roku a mortalitou 31,4 % (HR = 1,01; 95% CI 0,94 až 1,09) nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkovém přežití. Při analýze podskupin však byly pozorovatelné určité trendy.

Přehled výsledků hodnocení přežití bez progresse onemocnění a celkové doby přežití na základě Kaplan-Meierových odhadů pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním jsou shrnuty v následujících tabulkách.

TAB. 2 Podíl pacientů s lokálně pokročilým onemocněním v průběhu času dle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) po 3 letech	Příhody (%) po 5 letech	Příhody (%) po 7 letech	Příhody (%) po 10 letech
Pečlivé sledování (n=657)	bicalutamid 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapie (n=305)	bicalutamid 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikální prostatektomie (n=1719)	bicalutamid 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

TAB. 3 Celkové přežití u lokálně pokročilého onemocnění dle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) po 3 letech	Příhody (%) po 5 letech	Příhody (%) po 7 letech	Příhody (%) po 10 letech
Pečlivé sledování (n=657)	bicalutamid 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapie (n=305)	bicalutamid 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radikální prostatektomie (n=1719)	bicalutamid 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

U pacientů s lokalizovaným onemocněním, léčených samotným bicalutamidem, nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v době přežití bez progresse onemocnění.

Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém přežití u pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří užívali bicalutamid jako adjuvantní terapii po radioterapii (HR=0,98; 95% CI 0,80 až 1,20) či radikální prostatektomii (HR=1,03; 95% CI 0,85 až 1,25). U pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří by jinak byli léčení pečlivým sledováním, byl též pozorován trend ke snížení přežití v porovnání s pacienty

užívajícími placebo (HR=1,15; 95% CI 1,00 až 1,32). Vzhledem k tomu není poměr přínosu a rizika u použití bikalutamidu u pacientů s lokalizovaným onemocněním považován za příznivý.

V samostatném programu byla prokázána účinnost bikalutamidu v dávce 150 mg v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým karcinomem prostaty, u nichž byla indikována okamžitá kastrace, a to ve dvou studiích u 480 dříve neléčených pacientů s nemetastatickým (M0) karcinomem prostaty. Při 56% mortalitě a mediánu sledování 6,3 roku nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi bikalutamidem a kastrací z hlediska přežití (poměr rizika = 1,05 [CI 0,81 až 1,36]); ekvivalenci obou druhů léčby však nebylo možno potvrdit statisticky.

V kombinované analýze 2 studií u 805 dříve neléčených pacientů s metastatickým (M1) onemocněním při 43 % mortalitě bylo prokázáno, že bikalutamid v dávce 150 mg je méně účinný než kastrace z hlediska doby přežití (poměr rizik = 1,30 [CI 1,04 až 1,65]), s numerickým rozdílem v odhadovaném času do úmrtí 42 dnů (6 týdnů) při mediánu sledování 2 roky.

Bikalutamid je racemát jehož antiandrogenní účinek je téměř výlučně spojen s jeho (R)- enantiomerem.

Bikalutamid je racemát, jehož antiandrogenní účinek je téměř výlučně spojen s jeho (R)- enantiomerem.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie (viz body 4.3 a 4.6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bikalutamid se po perorálním podání dobře vstřebává. Nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv potravy na biologickou dostupnost bikalutamidu.

Distribuce

Bikalutamid se ve velké míře váže na proteiny (racemát z 96 %, (R)-enantiomer z více než 99 %) a je rozsáhle metabolizován (oxidací a glukuronidací), jeho metabolity jsou vylučovány přibližně stejným dílem ledvinami a žlučí.

Biotransformace

(S)-enantiomer bikalutamidu je vylučován rychle ve srovnání s jeho (R)-enantiomerem. Poločas plazmatické eliminace (R)-enantiomeru činí přibližně 1 týden.

Při déletrvajícím podávání bikalutamidu v dávce 150 mg jednou denně je koncentrace (R)- enantiomeru v plazmě ve srovnání s (S)- enantiomerem přibližně desetinásobná, což je způsobeno jeho dlouhým eliminačním poločasem.

Dávkování bikalutamidu 150 mg denně navodí ustálenou koncentraci (R)-enantiomeru v hodnotě přibližně 22 mikrogramů/ml. Z celkového počtu enantiomerů přítomných v plazmě v rovnovážném stavu připadá 99 % na (R)- enantiomer, který má dominantní podíl na léčebném efektu.

Eliminace

V klinické studii byla v semeni mužů, kteří užívali bikalutamid, nalezena průměrná koncentrace (R)-bikalutamidu 4,9 µg/ml. Množství bikalutamidu, které se může přenést pohlavním stykem na ženu, je malé a rovná se se přibližně 0,3 µg/kg. Toto množství je nižší než dávka nutná pro navození změn u potomků laboratorních zvířat.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika (R)-enantiomeru není ovlivněna věkem, poruchou funkce ledvin ani lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Bylo prokázáno, že u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je (R)-enantiomer eliminován z plazmy pomaleji.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bikalutamid působí u zvířat jako účinný antiandrogen a induktor oxidázy se smíšenou funkcí. S těmito účinky jsou u zvířat spojeny změny cílových orgánů včetně indukce tumoru (Leydigových buněk, štítné žlázy, jater). Indukce enzymů nebyla u člověka pozorována. Atrofie semenotvorných kanálků patří k předpokládaným účinkům antiandrogenů a byla pozorována u všech zkoumaných živočišných druhů. K úplnému zotavení testikulární atrofie došlo 4 měsíce po ukončení podávání v 6měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 0,6násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 150 mg). Žádné zotavení nebylo pozorováno po 24 týdnech po ukončení podávání ve 12měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 0,9násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 150 mg). Po 12 měsících opakovaného podávání u psů (při dávkách rovnajících se přibližně 3násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 150 mg) byl po 6měsíční rekonvalescenci výskyt testikulární atrofie u psů s dávkou a u kontrolních psů stejný. Ve studii fertility (při dávkách rovnajících se přibližně 0,6násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 150 mg) měli samci prodloužený čas k úspěšnému páření bezprostředně po 11 týdnech dávkování; reverze byla pozorována po 7 týdnech bez dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Povidon K-25

Sodná sůl karboxymethyl škrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Potahová soustava Opadry OY-S-9622 bílá:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 28, 30, 98 potahovaných tablet v jedné krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/570/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.12.2008

Datum posledního prodloužení registrace: 19.11.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

08.01.2021