

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ANGUSTA 25 mikrogramů tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje misoprostolum 25 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé nepotahované oválné tablety o rozměrech 7,5 x 4,5 mm s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na straně druhé. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Angusta je indikován k indukci porodu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučený režim dávkování přípravku Angusta je 25 mikrogramů podávaných perorálně každé dvě hodiny nebo 50 mikrogramů podávaných perorálně každé čtyři hodiny podle nemocniční praxe. Maximální dávka je 200 mikrogramů za 24 hodin.

Může se vyskytnout synergický/aditivní účinek misoprostolu a oxytocinu. Plazmatické koncentrace kyseliny misoprostolové jsou zanedbatelné po 5násobku poločasu (3,75 hodin), viz bod 5.2. Před podáním oxytocinu se doporučuje počkat 4 hodiny po podání poslední dávky přípravku Angusta (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Vzhledem k nedostatku klinických údajů se užívání přípravku Angusta doporučuje od 37. týdne těhotenství, když je děložní hrdlo nepříznivé (Bishopovo skóre <7).

Zvláštní skupiny pacientů

U těhotných žen s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 5.2) je třeba zvážit nižší dávku a/nebo prodloužené dávkovací intervaly.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Angusta u těhotných žen mladších 18 let nebyla v klinických studiích prokázána. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

- Přípravek Angusta má být podáván pouze vyškoleným porodnickým personálem v nemocničním zařízení, kde je dostupné vybavení pro kontinuální monitorování plodu a dělohy.

- Před podáním přípravku Angusta má být důkladně vyšetřen děložní čípek.
- Přípravek Angusta je třeba užívat perorálně a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Angusta je kontraindikován:

- Při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pokud začal porod.
- Při podezření nebo průkazu alterace plodu před indukcí (např. selhání nezátěžového nebo zátěžového testu, zbarvení mekoniem nebo diagnóza či anamnéza neuspokojivého stavu plodu).
- Pokud je podáván oxytocin a/nebo jiné látky indukující porod (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2).
- Při podezření nebo průkazu děložní jizvy vzniklé v důsledku předchozí operace dělohy nebo děložního hrdla, např. porodu císařským řezem.
- V případě abnormality dělohy (např. *uterus bicornis*), která zabraňuje vaginálnímu porodu.
- V případě placenty praevii nebo po neobjasněném vaginálním krvácení po 24. týdnu těhotenství.
- Při fetální malprezentaci, která kontraindikuje vaginální porod.
- U pacientek se selháním ledvin (GFR <15 ml / min / 1,73 m²).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Angusta má být podáván pouze vyškoleným porodnickým personálem v nemocničním zařízení, kde je dostupné vybavení pro kontinuální monitorování plodu a dělohy. Před podáním přípravku Angusta má být důkladně vyšetřen děložní čípek.

Přípravek Angusta může způsobit nadměrnou stimulaci dělohy.

Pokud se kontrakce dělohy prodlouží nebo jsou nadměrné, nebo pokud existuje klinická obava o matku nebo dítě, nesmí být podány další tablety přípravku Angusta. Pokud nadměrné kontrakce dělohy pokračují, má být zahájena léčba podle místních doporučení.

U žen s preeklampií je třeba vyloučit známky alterace plodu nebo podezření na ni (viz bod 4.3). Neexistují žádné nebo pouze omezené klinické údaje o misoprostolu u těhotných žen se závažnou preeklampií vyznačující se hemolytickou anémií, zvýšenými jaterními enzymy, nízkým počtem trombocytů (HELLP) či postižením jiných orgánů nebo CNS, kromě mírné bolesti hlavy.

Chorioamnionitida může vyžadovat rychlý porod. Rozhodnutí týkající se léčby antibiotiky, indukovaného porodu nebo císařského řezu jsou na uvážení lékaře.

Neexistují žádné nebo pouze omezené klinické údaje o misoprostolu u žen, u nichž došlo k ruptuře obalů více než 48 hodin před podáním misoprostolu.

Může se vyskytnout synergický/aditivní účinek misoprostolu a oxytocinu. Současné podávání oxytocinu je kontraindikováno. Viz bod 4.3. Přípravek Angusta je eliminován po 4 hodinách. Viz bod 5.2. Před podáním oxytocinu se doporučuje počkat 4 hodiny po podání poslední dávky přípravku Angusta (viz body 4.2 a 4.5).

Neexistují žádné nebo pouze omezené klinické údaje o misoprostolu u vícečetných těhotenství. Neexistují žádné nebo pouze omezené klinické údaje o misoprostolu při vysoké multiparitě.

Neexistují žádné nebo pouze omezené klinické údaje o misoprostolu před 37. týdnem těhotenství (viz bod 4.6).

Přípravek Angusta má být použit pouze tehdy, je-li klinicky indikována indukce porodu.

Neexistují žádné nebo omezené klinické údaje o misoprostolu u těhotných žen s Bishopovým skóre (mBS) > 6.

Zvýšené riziko poporodní diseminované intravaskulární koagulace bylo popsáno u pacientek, u kterých byl porod indukován pomocí jakékoliv fyziologické nebo farmakologické metody.

U těhotných žen s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 5.2) je třeba zvážit nižší dávku a/nebo prodloužené dávkovací intervaly.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,874 mg sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Angusta nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné použití oxytocinu nebo jiných látek indukujících porod je kontraindikováno kvůli potenciálu zvýšených uterotonických účinků (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Angusta byl studována u těhotných žen v ≥ 37 . týdnu těhotenství.

Přípravek Angusta má být použit před 37. týdnem těhotenství pouze, pokud je lékařsky indikován (viz bod 4.4).

Přípravek Angusta se používá k indukci porodu při nízkém dávkování misoprostolu po krátké časové období na samém konci těhotenství. Při použití v tomto období těhotenství neexistuje riziko fetálních malformací. Přípravek Angusta nesmí být používán v jakékoli jiné fázi těhotenství - bylo hlášeno trojnásobně zvýšené riziko fetálních malformací (včetně Moebiova syndromu, syndromu amnionových pruhů a anomálií centrálního nervového systému) u těhotenství vystavených misoprostolu v prvním trimestru.

Kojení

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající množství kyseliny misoprostolové v kolostru nebo mateřském mléce.

Misoprostol byl detekován v lidském mléce po perorálním podání misoprostolu ve formě tablet.

Farmakokinetické studie ukazují, že perorálně podávaný misoprostol (při dávkách 600 mikrogramů a 200 mikrogramů) se vylučuje do mateřského mléka s tím, že hladina léku se velmi rychle zvyšuje a klesá. Maximální koncentrace kyseliny misoprostolové v odstříknutém mateřském mléce byla dosažena do 1 hodiny po podání dávky a po podání jednorázové dávky 200 mikrogramů a 600 mikrogramů misoprostolu byla 7,6 pg/ml (% CV 37 %) a 20,9 pg/ml (% CV 62 %). Zanedbatelné množství kyseliny misoprostolové zůstává v plazmě matky po pětinašobku poločasu (3,75 hodiny) a ještě nižší koncentrace zůstává v mateřském mléce. Kojení může začít 4 hodiny po podání poslední dávky přípravku Angusta.

Fertilita

Studie fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů ukázaly, že misoprostol může mít vliv na implantaci a resorpci. To se však nepovažuje za relevantní pro indikované použití přípravku Augusta v pozdním těhotenství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly hlášeny ze 41 studiích, ve kterých byl misoprostol perorálně podáván celkem 3 152 ženám v dávkách 20–25 mikrogramů každé 2 hodiny nebo 50 mikrogramů každé 4 hodiny. Kromě toho jsou uvedeny také nežádoucí účinky hlášené v programu užití ze soucitu, kde bylo vystaveno přibližně 29 000 žen misoprostolu pro indukci porodu.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit) ¹⁾
Poruchy nervového systému				Závrať Novorozenecké křeče*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Neonatální asfyxie* Neonatální cyanóza*
Gastrointestinální poruchy	<i>S dávkou 50 µg, každé 4 hodiny:</i> Nauzea ²⁾ Zvracení ³⁾	Průjem <i>S dávkou 25 µg, každé 2 hodiny:</i> Nauzea ²⁾ Zvracení ³⁾		
Poruchy kůže a podkožní tkáň				Svědicí vyrážka
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím	Zkalení mekoniem <i>S dávkou 25 µg, každé 2 hodiny:</i> Poporodní krvácení ⁵⁾	Hyperstimulace dělohy ⁴⁾ <i>S dávkou 50 µg, každé 4 hodiny:</i> Poporodní krvácení ⁵⁾		Acidóza plodu* Předčasné odlučování placenty Ruptura dělohy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Zimnice Pyrexie		
Vyšetření		<i>S dávkou 50 µg, každé 4 hodiny:</i> Nízké Apgar skóre* ⁶⁾ Abnormální srdeční frekvence plodu* ⁷⁾	<i>S dávkou 25 µg, každé 2 hodiny:</i> Nízké Apgar skóre* ⁶⁾ Abnormální srdeční frekvence plodu* ⁷⁾	

* Neonatální nežádoucí reakce

1) Nežádoucí účinky, které byly hlášeny v programu použití ze soucitu, včetně porodnic v Dánsku, Norsku a Finsku, kde bylo přibližně 29 000 žen vystaveno misoprostolu pro indukci porodu.

2) Nauzea byla častá při podání 25 µg každé 2 hodiny a velmi častá při podání 50 µg každé 4 hodiny.

3) Zvracení bylo časté při podání 25 µg každé 2 hodiny a velmi časté při podání 50 µg každé 4 hodiny.

4) Hyperstimulace dělohy byla hlášena jak s fetálními srdečními změnami, tak bez nich.

- 5) Poporodní krvácení bylo velmi časté při podání 25 µg každé 2 hodiny a časté při podání 50 µg každé 4 hodiny.
- 6) Nízké Apgar skóre bylo méně časté při podání 25 µg každé 2 hodiny a časté při podání 50 µg každé 4 hodiny.
- 7) Abnormální srdeční frekvence plodu byla hlášena v souvislosti s hyperstimulací dělohy. Hyperstimulace dělohy se změnami srdeční frekvence plodu byla méně častá při podání 25 µg každé 2 hodiny a častá při podání 50 µg každé 4 hodiny.

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

O předávkování přípravkem Angusta neexistují žádné informace. V případě příznaků předávkování (např. nadměrná stimulace dělohy, která způsobuje prodloužené nebo nadměrné kontrakce) je třeba dávku přípravku Angusta zastavit a zahájit léčbu podle místních doporučení. Potenciální důsledky hyperstimulace dělohy zahrnují poruchy srdeční frekvence plodu a asfyxii, u nichž je nutné zvážit císařský řez.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná gynekologika, uterotonika, prostaglandiny, ATC kód: G02AD06

Mechanismus účinku

Misoprostol je syntetický analog prostaglandinu E1 (PGE1), přirozeně se vyskytující látka s podobným účinkem jako má oxytocin. Bylo prokázáno, že prostaglandiny řady F a E zvyšují *in vitro* aktivitu kolagenázy ve fibroblastech děložního hrdla králíků a způsobují dozrávání děložního hrdla a kontrakci dělohy *in vivo*. Tyto farmakodynamické účinky se považují za základ mechanismu účinku, který je relevantní pro klinický účinek přípravku Angusta.

Analoga PGE mají také řadu dalších účinků, např. relaxace bronchiální a tracheální svaloviny, zvýšení sekrece hlenu a snížení sekrece kyseliny a pepsinu v žaludku, zvýšení průtoku krve v ledvinách, zvýšení koncentrací cirkulujícího adrenokortikotropního hormonu a prolaktinu. Tyto farmakodynamické účinky nejsou při krátkodobé léčbě považovány za klinicky významné.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dávkování 25 mikrogramů každé 2 hodiny

Znalosti o účinnosti a bezpečnosti jsou založeny na metaanalýzách ze 4 klinických studií, u kterých bylo 637 žen vystaveno dávkovacímu režimu s perorálním podáním misoprostolu 20–25 mikrogramů každé 2 hodiny.

Komparátor	Počet studií	Expozice perorálně podávanému misoprostolu 20 nebo 25 µg každé 2 hodiny
Oxytocin	2	169 žen
Dinoproston ¹⁾	2 (jedna dvojitě)	468 žen (365 v dvojitě zaslepené studii)

1) Dinoproston podaný vaginálně

Ve třech studiích (596 žen) byl hlavním kritériem zařazení termín těhotenství. V jedné studii (41 žen) byl hlavním kritériem pro zařazení termín těhotenství a předčasná ruptura obalů (PROM). Dvojitě zaslepená studie Dodd 2006 je považována za stěžejní a je podrobně popsána níže.

Dodd 2006 byla randomizovaná dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná, aktivně kontrolovaná (vaginálně podaný dinoproston ve formě gelu) studie (n = 365/376). Ženy v termínu těhotenství (> 36 týdnů + 6 dnů) s jednočetným těhotenstvím s cefalickou prezentací bez komplikací a Bishopovým skóre < 7 byly způsobilé. Primárními cílovými parametry byly vaginální porod nedosažený během 24 hodin, hyperstimulace dělohy se změnou srdeční frekvence plodu (FHR) a císařský řez.

Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl mezi perorálně podávaným misoprostolem a vaginálně podávaným dinoprostonem v souvislosti s vaginálním porodem nedosaženým během 24 hodin (poměr perorálně podávaného misoprostolu 168/365 (46,0 %) v dinoprostonu 155/376 (41,2 %), relativní riziko 1,12, 95% interval spolehlivosti 0,95 až 1,32, P = 0,134).

V skupině s perorálně podávaným misoprostolem bylo zjištěno nižší (ne statisticky významné) riziko hyperstimulace dělohy se změnami srdeční frekvence plodu, císařského řezu a nízkého Apgar skóre. U žen léčených perorálně podávaným misoprostolem bylo statisticky signifikantně nižší riziko hyperstimulace dělohy bez změn srdeční frekvence plodu. Nebyl žádný rozdíl v sekundárních výsledcích, jako je pH pupeční šňůry a ztráta krve.

Dávkování 50 mikrogramů, každé 4 hodiny

Znalosti o účinnosti a bezpečnosti jsou založeny na metaanalýzách z 23 klinických studií, u kterých bylo 2 515 žen vystaveno dávkovacímu režimu s perorálním podáním misoprostolu 50 mikrogramů každé 4 hodiny.

Komparátor	Počet studií	Expozice perorálně podávanému misoprostolu 50 µg každé 4 hodiny
Placebo	3 (dvě dvojitě zaslepené studie)	247 žen (97 v dvojitě zaslepených studiích)
Oxytocin	2	91 žen
Dinoproston ¹⁾	3	155 žen
Vaginálně podaný misoprostol	10 (tři dvojitě zaslepené studie)	867 žen (215 v dvojitě zaslepených studiích)
Další komparátory ²⁾	5 (jedna dvojitě zaslepená studie)	1 155 žen (32 v dvojitě zaslepené studii)

1) Dinoproston podaný vaginálně nebo intracervikálně

2) Titrovaný perorálně podaný misoprostol, vyšší dávka perorálně podaného misoprostolu, kombinace oxytocinu a PGE gelu a Foleyho katétru

Hlavním kritériem pro zařazení ve všech třech placebem kontrolovaných studiích bylo PROM.

V jedné srovnávací studii s oxytocinem bylo hlavním kritériem zařazení PROM (55 žen) a v druhé studii byl hlavním kritériem zařazení termín těhotenství (36 žen).

Všechny tři srovnávací studie s dinoprostonem (podaným vaginálně nebo intracervikálně) byly otevřené studie. V jedné studii bylo hlavním kritériem zařazení PROM (31 pacientek), zatímco hlavním kritériem pro zařazení u dalších dvou studií byl termín těhotenství (124 žen).

Tři srovnávací studie s vaginálně podaným misoprostolem byly dvojitě zaslepené studie (vystaveno bylo 215 žen). V jedné dvojitě zaslepené studii bylo hlavním kritériem zařazení PROM (51 žen). Ve dvou dalších

dvojitě zaslepených studiích byl hlavním kritériem zařazení termín těhotenství (164 žen). Zbývajících sedm studií byly otevřené studie, přičemž hlavním kritériem zahrnutí byl termín těhotenství (652 žen).

Dalších 5 studií (1 155 žen) srovnávaných s různými komparátory, jako je titrovaný misoprostol, vyšší dávka misoprostolu, kombinace oxytocinu a PGE gelu a Foleyův katétr. Tyto studie jsou podpůrné pouze z hlediska bezpečnosti.

Dvojitě zaslepené studie Bennett 1998 a Levy 2007 jsou považovány za stěžejní a jsou podrobně popsány dále.

Studie *Bennett 1998* byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná (vaginálně podaný misoprostol) studie (n = 104/102), která srovnávala perorální a vaginální podávání 50 µg misoprostolu podávaného každé 4 hodiny u žen v termínu s intaktními plodovými obaly. Studie stratifikovaná pro nízké (< 7) nebo vysoké (≥ 7) Bishopovo skóre. Primárním cílovým ukazatelem byl čas od indukce do vaginálního porodu. Dalším koncovým ukazatelem byla frekvence nadměrné aktivity dělohy, která měla za následek abnormální srdeční frekvenci plodu (FHR), neonatální morbiditu (měřenou analýzou založenou na aciditě krve v pupeční šňůře a kritériem ACOG pro asfyxii při narození), císařský porod, vedlejší gastrointestinální nežádoucí účinky matky a spokojenost pacienta.

Doba od indukce do porodu byla statisticky významně kratší s vaginálně podaným misoprostolem než s perorálně podaným misoprostolem (14,1 hodiny vs. 17,9 hodiny, p = 0,004).

U jiných výsledků, jako je riziko hyperstimulace dělohy se změnami srdeční frekvence plodu a riziko císařského řezu, bylo ve skupině perorálně podaného misoprostolu nižší (ne statisticky významné) riziko. Ve skupině perorálně podaného misoprostolu bylo statisticky významně nižší riziko hyperstimulace dělohy bez změn srdeční frekvence.

Studie *Levy 2007* byla dvojitě zaslepená studie (n = 64/66), která zkoumala dávkování 50 µg každé 4 hodiny oproti placebo u žen s předčasnou rupturou plodových obalů (PROM). Primárním koncovým ukazatelem byl porod do 24 hodin od PROM.

Doba do porodu byla statisticky významně zkrácena s perorálně podaným misoprostolem ve srovnání s placebem s pouze mírným (ne statisticky významným) zvýšením frekvence hyperstimulace dělohy. U jiných bezpečnostních výsledků, jako je riziko císařského řezu, se zdálo, že ve skupině s perorálně podaným misoprostolem je nižší riziko (ne statisticky významné). Žádní novorozenci neměli Apgar skóre nižší než 7 za 5 min.

Klinická studie (AZ-201) podporuje bezpečnost a účinnost přípravku Augusta k indukci porodu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Augusta u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Misoprostol je ester, který se rychle metabolizuje na aktivní metabolit kyselinu misoprostolovou. V plazmě je detekovatelná pouze kyselina misoprostolová. Tato kyselina se před vylučováním močí dále metabolizuje beta-oxidací mastných kyselin na inaktivní dinorové a tetranorové metabolity této kyseliny.

Po perorálním podání přípravku Augusta se misoprostol rychle vstřebává, přičemž maximální plazmatické koncentrace aktivního metabolitu (kyselina misoprostolová) se dosahuje přibližně po 30 minutách. Průměrný poločas eliminace kyseliny misoprostolové je asi 45 minut.

Dávkou normalizovaná AUC (Appropriate Use Criteria, vhodná kritéria použití) po 25 a 50 µg misoprostolu (Angusta) se statisticky významně nelišila. Průměrná hodnota SD byla $107,8 \pm 53,16$ a $128,1 \pm 45,60$ h pg/ml.

Vazba kyseliny misoprostolové na sérové proteiny je méně než 90 % a koncentrace není závislá na terapeutických dávkách.

Podávání misoprostolu s jídlem nemění biologickou dostupnost kyseliny misoprostolové, ale snižuje maximální plazmatickou koncentraci v důsledku pomalejší absorpce.

Existují studie ukazující trend směrem k vyšší C_{max} , AUC a $t_{1/2}$ u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Viz body 4.2, 4.3 a 4.4.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Publikovaná literatura týkající se studií misoprostolu z hlediska farmakologie bezpečnosti, akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání, mutagenity, karcinogenity a reprodukční toxicity neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

U lidí je vystavení misoprostolu v raném těhotenství (selhání, předčasné ukončení těhotenství) spojeno s mnoha vrozenými vadami. Vzhledem k tomu, že studie teratogenity nepotvrzují přímé teratogenní účinky misoprostolu, předpokládá se, že tyto malformace jsou způsobeny cévním porušením a narušeným přísunem krve do vyvíjejícího se embrya sekundárně v důsledku kontrakcí dělohy způsobených misoprostolem podávaným pro ukončení těhotenství.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelóza
Mikrokrytalická celulóza
Kukuřičný škrob
Krospovidon
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Angusta je k dispozici v blistru s dvojitou vrstvou z hliníkové fólie obsahující 8 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083HP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

54/370/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 3. 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 31.8.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 11. 2021