

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bimatoprost STADA 0,3 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje bimatoprostum 0,3 mg.

Jedna kapka roztoku obsahuje bimatoprostum 7,5 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje benzalkonium-chlorid 0,05 mg a fosfáty 0,95 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý roztok

pH 6,8 - 7,8; osmolalita 260 - 330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u chronického glaukomu s otevřeným úhlem a nitrooční hypertenze u dospělých (jako monoterapie nebo jako adjuvantní terapie k betablokátorům).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka do postiženého oka (očí) jedenkrát denně večer. Dávkování jedenkrát denně nemá být překročeno, protože častější podávání může vést ke snížení účinku na nitrooční tlak.

Poruchy funkce ledvin a jater

Bimatoprost nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater a má proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s anamnézou lehkého jaterního onemocnění nebo s abnormálními výchozími hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu, nemá bimatoprost 0,3 mg/ml oční kapky, roztok nepříznivý účinek na funkci jater v průběhu 24 měsíců.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí ve věku 0 až 18 let zatím nebyla stanovena.

Způsob podání

Pokud je používán více než jeden topický oční léčivý přípravek, musí se používat s minimálně 5minutovým odstupem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Bimatoprost 0,3 mg/ml je kontraindikován u pacientů, u nichž bylo podezření na předchozí nežádoucí účinek na benzalkonium-chlorid, jejichž výsledkem bylo přerušování léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční

Před zahájením léčby má být pacient informován o možnosti vzniku periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinu (PAP) a zvýšené pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby bimatoprostem. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou vést k defektu zorného pole a rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno z nich (viz bod 4.8).

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost 0,3 mg/ml byl méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém (např. pacienti s afakii, pacienti s pseudoafakii s trhlinou zadního pouzdra čočky) proto má být přípravek bimatoprost používán s opatrností.

Existují vzácná spontánní hlášení o reaktivaci dřívějších rohovkových infiltrátů nebo očních infekcí následkem léčby bimatoprostem 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku. Pacienti se závažnými virovými očními infekcemi v anamnéze (jako je herpes simplex) nebo uveitidou/iritidou mají bimatoprost používat opatrně.

Bimatoprost nebyl studován u pacientů s očními zánětlivými stavy, glaukomem s uzavřeným úhlem neovaskulární nebo zánětlivé etiologie, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem.

Kůže

V místech, kde roztok bimatoprostu přijde opakovaně do styku s povrchem pokožky, může docházet k růstu ochlupení. Proto je důležité bimatoprost podávat podle pokynů a zabránit tomu, aby stékal na tvář nebo jiné oblasti kůže.

Respirační

Bimatoprost nebyl hodnocen u pacientů s poškozenými respiračními funkcemi. Zatímco existují pouze omezené informace u pacientů s anamnézou astmatu nebo CHOPN, neexistují hlášení o zhoršení astmatu, dušnosti nebo CHOPN po uvedení na trh. Frekvence těchto symptomů není známa. U pacientů s CHOPN, astmatem nebo s omezením respiračních funkcí v důsledku jiných podmínek mají být léčeni s opatrností.

Kardiovaskulární

Bimatoprost nebyl hodnocen u pacientů se srdečním blokem více než prvního stupně nebo nekontrolovaným městnavým srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po použití očních kapek obsahujících roztok bimatoprostu v dávce 0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku mají bimatoprost používat opatrně.

Další informace

Ve studiích s bimatoprostem v dávce 0,3 mg/ml u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než jedné dávce bimatoprostu denně může způsobit redukci účinku přípravku na snižování nitroočního tlaku (viz bod 4.5). U pacientů používajících bimatoprost s dalšími analogy prostaglandinů musí být sledovány změny nitroočního tlaku.

Přípravek Bimatoprost STADA 0,3 mg/ml oční kapky, roztok obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může být absorbován měkkými kontaktními čočkami. Díky přítomnosti benzalkonium-chloridu může také nastat podráždění oka a obarvení měkkých kontaktních čoček. Před aplikací kapek proto mají být čočky z oka vyjmuty a opět zavedeny 15 minut po podání.

Bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid, který je běžně používán jako konzervační látka oftalmologických přípravků, může způsobovat keratitis punctata a/nebo toxickou ulcerózní keratopatii. Vzhledem k tomu, že přípravek Bimatoprost STADA 0,3 mg/ml oční kapky, roztok obsahuje benzalkonium-chlorid, je třeba monitorovat jeho časté nebo dlouhodobé používání u pacientů, kteří trpí syndromem suchého oka nebo mají poškozenou rohovku.

Byla hlášena bakteriální keratitida spojená s použitím balení topických očních produktů s více dávkami. Tato balení byla neúmyslně kontaminována pacienty, kteří ve většině případů trpěli souběžným očním onemocněním. Pacientům s narušeným povrchem očního epitelu hrozí vyšší riziko bakteriální keratitidy.

Špička lahvičky nesmí přijít do styku s okem, okolními strukturami, prsty ani jiným povrchem, aby nedošlo k poranění oka a kontaminaci roztoku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že systémová koncentrace bimatoprostu po očním podání očních kapek obsahujících roztok bimatoprostu 0,3 mg/ml je extrémně nízká (méně než 0,2 ng/ml), nejsou interakce u lidí očekávány. Bimatoprost je biotransformován více enzymy a cestami a v předklinických studiích nebyl pozorován žádný účinek na jaterní enzymy, které metabolizují léky.

V klinických studiích byl bimatoprost používán souběžně s řadou různých očních betablokátorů bez známek interakcí.

Souběžné použití bimatoprost s jinými léky pro léčbu glaukomu než topickými betablokátorů nebylo během adjuvantní léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek na snižování nitroočního tlaku u analogů prostaglandinu (např. bimatoprostu) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí, pokud zároveň používají další analogy prostaglandinu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o použití bimatoprostu u těhotných žen. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých maternotoxických dávkách (viz bod 5.3).

Bimatoprost nesmí být v průběhu těhotenství používán, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Není známo, zda je bimatoprost vylučován do lidského mateřského mléka. Studie se zvířaty prokázaly vylučování bimatoprostu do mléka. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení nebo ukončení léčby přípravkem Bimatoprost STADA 0,3 mg/ml oční kapky, roztok s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy léčby pro danou ženu.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bimatoprost nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné oční léčbě, nastane po podání přechodné rozmazané vidění, má pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud není vidění ostré.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo více než 1800 pacientů léčeno bimatoprestem v dávce 0,3 mg/ml ve formě oční kapky, roztok. Po sloučení údajů z monoterapie fáze III a adjuvantního použití bimatoprostu 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s léčbou následující: růst řas až u 45 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence nových případů po 2 letech na 7 % a po 3 letech na 2 %, hyperemie spojivek (většinou v náznamech nebo mírná a považována za nezávadlivou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence nových případů po 2 letech na 13 % a po 3 letech na 12 % a svědění očí až u 14 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence nových případů po 2 letech na 3 % a po 3 letech na 0 %. V prvním roce přerušilo léčbu kvůli jakémukoliv nežádoucímu účinku méně než 9 % pacientů, ve druhém a třetím roce poklesl počet pacientů, kteří přerušili léčbu, shodně na 3 %.

Během klinických studií s bimatoprestem 0,3 mg/ml oční kapky, roztok nebo v období po uvedení na trh byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina z nich byly oční, mírné nebo středně závažné, žádný z nich nebyl závažný:

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky rozdělené podle frekvence výskytu a seřazené podle tříd orgánových systémů na velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů

nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<u>Třída orgánových systémů</u>	<u>Četnost</u>	<u>Nežádoucí účinky</u>
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie

		a alergické dermatitidy
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesti hlavy
	Méně časté	Závratě
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Hyperemie spojivek, svědění očí, nadměrný růst řas, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	Superficiální keratitis punctata, eroze rohovky, pálení očí, podráždění očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, astenopie, spojivkový edém, pocit cizího tělesa v oku, suché oči, bolest oka, fotofobie, slzení, výtok z očí, poruchy zraku / rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas, erytém víček, svědění víček
	Méně časté	Krvácení do sítnice, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém, edém víček
	Není známo	Nepohodlí oka
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Astma, exacerbace astmatu, exacerbace CHOPN a dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté	Nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Pigmentace kůže kolem očí
	Méně časté	Hirsutismus
	Není známo	Změna barvy kůže (periokulární)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Méně časté	Astenie
<i>Vyšetření</i>	Časté	Abnormální jaterní testy

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně bimatoprostu, mohou vyvolat periorbitální lipodystrofické změny, které mohou vést k prohloubení záhybu očního víčka, ptóze, enoftalmu, retrakci očního víčka, involuci dermatochalázie a odhalení dolní části skléry. Změny jsou většinou mírné, mohou se objevit už jeden měsíc po zahájení léčby bimatoprostem a mohou mít za následek defekt zorného pole, kterého si pacient nemusí být vědom. PAP je také spojena s periokulární hyperpigmentací nebo změnou barvy kůže a hypertrichózou. Všechny tyto změny byly ale označeny za částečně nebo zcela reverzibilní po přerušení léčby nebo po přechodu na jinou léčbu.

Hyperpigmentace duhovky

Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá. Změna pigmentace je způsobena spíše zvýšeným obsahem melaninu v melanocytech, než zvýšením počtu melanocytů. Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky pozorovaná při očním podání bimatoprostu nemusí být patrná po několika měsících či let. Obvykle se hnědá pigmentace okolo zorničky rozšíří soustředně směrem k okraji duhovky a celá duhovka nebo její části zhnědnou. Zdá se, že léčba nemá vliv na mateřská znaménka, ani pihy na duhovce. Po 12 měsících byla zaznamenána 0,5% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,1 mg/ml. Po stejné době byla incidence tohoto účinku u bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,3 mg/ml 1,5 % (viz bod 4.8, tabulka 2) a po 3 letech léčby se nezvýšila.

Nežádoucí účinky hlášené na fosfáty obsažených v očních kapkách:

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

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

Nebyl hlášen žádný případ předávkování a není pravděpodobné, že by po podání do oka nastal.

Pokud dojde k předávkování, má být léčba symptomatická a podpůrná. Pokud je bimatoprost náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: při dvoutýdenních perorálních studiích provedených u laboratorních potkanů a myši nevznikla při dávkách do 100 mg/kg/den žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m² je nejméně 70krát vyšší než náhodná dávka jedné lahvičky bimatoprostu v dávce 0,3 mg/ml oční kapky, roztok pro 10kg dítě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, analogy prostaglandinů, ATC kód:S01EE03

Mechanismus účinku

Mechanismem účinku, kterým bimatoprost redukuje nitrooční tlak u lidí, je zvýšený odtok nitrooční tekutiny trabekulární sítí komorového úhlu a zvýšený odtok uveosklerální cestou. Snižování nitroočního tlaku začíná přibližně 4 hodiny po prvním podání a maximálního účinku je dosaženo přibližně během 8 až 12 hodin. Snížení nitroočního tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu F2 α (PGF2 α), který nepůsobí cestou známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory dosud nebyly strukturálně identifikovány.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost a bezpečnost

Během 12 měsíční monoterapie bimatoprostem v dávce 0,3 mg/ml u dospělých je proti timololu průměrná změna v ranní výchozí hodnotě (8:00) nitroočního tlaku v rozmezí od -7,9 do -8,8 mmHg. Průměrné denní hodnoty nitroočního tlaku, měřené při každé návštěvě po celou dobu 12měsíční studie, se nelišily o více než 1,3 mmHg během dne a nikdy nebyly vyšší než 18,0 mmHg.

V 6 měsíční klinické studii s bimatoprostem v dávce 0,3 mg/ml bylo na rozdíl od latanoprostu pozorováno statisticky největší snížení ranních průměrných hodnot nitroočního tlaku (hodnoty od -7,6 do -8,2 mmHg u bimatoprostu oproti -6,0 do -7,2 mmHg u latanoprostu) v průběhu všech návštěv během studie. Hyperemie spojivek, růst řas a svědění očí byly statisticky signifikantně častější u bimatoprostu než u latanoprostu, nicméně případy přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly ojedinělé a bez statisticky signifikantního rozdílu.

Ve srovnání s léčbou samotnými betablokátory snížila adjuvantní terapie betablokátorem a bimatoprostem v dávce 0,3 mg/ml ranní (8:00) průměrný nitrooční tlak o -6,5 až -8,1 mmHg.

Omezené zkušenosti jsou s použitím u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem, s pseudoexfoliativním a pigmentovým glaukomem a u pacientů s chronickým glaukomem s uzavřeným úhlem s průchodnou iridotomií.

Během klinických studií nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na srdeční frekvenci a krevní tlak.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí ve věku 0 až 8 let zatím nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce bimatoprostu 0,3 mg/ml oční kapky, roztok do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a k následnému snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) došlo během 1,5 hodiny po aplikaci. Střední C_{max} a AUC 0-24hod. hodnoty byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je středně distribuován do tělesných tkání a systémový distribuční objem je u člověka ustálen na 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Biotransformace

Jakmile je po očním podání dosaženo systémové cirkulace, je bimatoprost hlavní cirkulující složkou v krvi. Bimatoprost podléhá oxidaci, N-deetylace a glukuronidaci a tvoří se řada různých metabolitů.

Eliminace

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, více než 67% z intravenózní dávky podávané zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25% bylo vyloučeno stolicí. Poločas eliminace stanovený po intravenózním podání byl přibližně 45 minut. Celková krevní clearance byla 1,5 l/hod/kg.

Charakteristiky u starších pacientů:

U starších pacientů (65 let a více) byla při dávkování bimatoprostu v dávce 0,3 mg/ml dvakrát denně střední hodnota AUC 0-24hod bimatoprostu 0,0634 ng•hod/ml, což je výrazně více než 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospělých osob. Toto zjištění však není klinicky relevantní vzhledem k tomu, že systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Během používání nedocházelo ke kumulaci bimatoprostu v krvi a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci $\geq 0,3$ mg/ml denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárním účinkům nebyly pozorovány a mechanismus účinku na periokulární změny není znám.

Bimatoprost nebyl v sériích *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní ani karcinogenní.

Bimatoprost nenarušoval u potkanů fertilitu až do dávky 0,6 mg/kg/den (nejméně 103násobná plánovaná expozice u člověka). V embryofetální vývojové studii byl pozorován vznik abortů, ale žádný vliv na vývoj u myši a potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát, resp. 1700krát vyšší

než u člověka. Tyto dávky byly výsledně při systémovém podávání nejméně 33x respektive 97x vyšší než množství určené pro člověka. V peri/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita redukci gestačního času, úmrtí plodu a snížení tělesné hmotnosti mláďat o $\geq 0,3$ mg/kg/den (nejméně 41krát vyšší, než předpokládaná expozice člověka). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly ovlivněny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid

Monohydrát kyseliny citronové

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíkové nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

4 týdny po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé LDPE lahvičky s bílou LDPE kapací vložkou, které jsou uzavřeny bílým HDPE šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

Jedna lahvička má objem náplně 2,5 ml nebo 3 ml.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- Krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 2,5 ml roztoku.
- Krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 3 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
STADAstrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

64/248/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 6. 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 2. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 5. 2022