

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Toletate 11,25 mg implantát v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden implantát obsahuje 10,72 mg leuproreluinu (jako 11,25 mg leuprorelin-acetátu).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Implantát v předplněné injekční stříkačce.

Bílá až téměř bílá tyčinka válcovitého tvaru (přibližné rozměry: délka 17,8 mm, průměr 1,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Toletate se používá u mužů v následujících indikacích:

K symptomatické léčbě pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty.

K léčbě lokalizovaného pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty, souběžně nebo po radioterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Aplikujte 1 implantát jednou za 3 měsíce.

Způsob podání

Přípravek Toletate mají podávat pouze zdravotničtí pracovníci.

Přípravek Toletate se injikuje subkutánně pod kůži břicha.

Výsledky studie na zvířatech (trombóza malých cév distálně od místa podání) naznačují, že je třeba se vyhnout náhodné intraarteriální injekci.

Léčba pacientů s karcinomem prostaty analogem hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH) může pokračovat i poté, co se vyvinula kastrční rezistence, a to při dodržení příslušných pokynů.

Léčba pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty přípravkem Toletate je obvykle dlouhodobá.

Klinické údaje ukázaly, že tříletá androgen-deprivační terapie podávaná současně s radioterapií a po ní je u lokálně pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty vhodnější než šestiměsíční androgen-deprivační terapie (viz také bod 5.1). Lékařské pokyny doporučují 2 až 3letou androgen-deprivační terapii u pacientů (T3 až T4) podstupujících radioterapii.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na leuprorelin, na jiná GnRH analogy, na kyselinu polymléčnou nebo na kteroukoli pomocnou látku implantátu uvedenou v bodě 6.1.
- Potvrzená hormonální independence karcinomu.
- Přípravek Toletate se nepoužívá u žen a pediatrických pacientů a obecně je kontraindikován během těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s hypertenzí je nutno pečlivě sledovat.

U pacientů léčených GnRH agonisty, jako je leuprorelin, je zvýšené riziko rozvoje deprese (která může být i závažná). Pacienti musí být o tomto riziku informováni a v případě výskytu depresivních symptomů léčeni odpovídajícím způsobem.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených leukoprelin-acetátem hlášeny epileptické záchvaty a tyto příhody byly hlášeny u dětí i dospělých s anamnézou epilepsie i bez ní.

Použití přípravku Toletate může způsobovat pozitivní výsledek při dopingové kontrole.

Po chirurgické kastraci leuprorelin nevyvolává žádné další snížení koncentrace testosteronu.

S ohledem na krátkodobý vzestup sérových koncentrací testosteronu na začátku léčby, což může dočasně zesílit určité příznaky onemocnění, je nutno během prvních týdnů léčby pacienty s rizikem neurologických komplikací, metastáz do míchy a obstrukce močových cest stále sledovat, a to pokud možno jako hospitalizované pacienty.

V počáteční fázi léčby je nutno zvážit dodatečné podávání vhodného antiandrogenu, aby se zmírnily případné následky počátečního výrazného vzestupu testosteronu a zhoršení klinických symptomů (vzplanutí).

Terapeutický úspěch je nutno pravidelně sledovat (zejména při prokázané progresi navzdory příslušné léčbě) prostřednictvím klinických vyšetření (digitální rektální vyšetření prostaty, ultrazvuk, scintigrafie skeletu, počítačová tomografie) a kontrolováním fosfátů a/nebo prostatického specifického antigenu (PSA) a sérových koncentrací testosteronu.

Dlouhodobá androgenní deprivace analogy GnRH nebo orchiektomie jsou spojeny se zvýšeným rizikem demineralizace kostí, které u vysoce rizikových pacientů může vést k osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur.

Metabolické změny a kardiovaskulární riziko

Epidemiologické údaje ukázaly, že léčba analogy GnRH je spojena se změnami metabolismu (snížení glukózové tolerance nebo zhoršení již existujícího diabetes mellitus) a může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních onemocnění. Prospektivní údaje však nepotvrdily souvislost mezi léčbou analogy GnRH a zvýšením kardiovaskulární mortality. Pacienti s diabetem a pacienti se zvýšeným rizikem metabolických nebo kardiovaskulárních onemocnění mají být během léčby přípravkem Toletate náležitě sledováni. Metabolické změny související s agonisty GnRH mohou také zahrnovat steatózu jater.

Androgen-deprivační terapie může prodlužovat QT interval. Před zahájením léčby přípravkem Toletate má lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika torsade de pointes, 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).

Idiopatická intrakraniální hypertenze

U pacientů, kterým byl podáván leuprorelin, byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienty je třeba upozornit na známky a příznaky idiopatické intrakraniální hypertenze, mimo jiné silnou nebo recidivující bolest hlavy, poruchy vidění a tinitus. Dojde-li k výskytu idiopatické intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení leuprorelinu.

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou leuprorelinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování tohoto přípravku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a musí být pečlivě sledováni. Objeví-li se známky a příznaky poukazující na tyto reakce, je třeba leuprorelin okamžitě vysadit a (dle potřeby) zvážit jinou možnou léčbu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Toletate se nepoužívá u žen a obecně je kontraindikován během těhotenství a kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Únava je častá, zvláště při zahájení léčby, a může být také způsobena nádorovým onemocněním. Dokud nebudou k dispozici další důkazy, je potřeba zvážit následující opatření: Tento léčivý přípravek může, i když se používá podle pokynů, ovlivnit pozornost do takové míry, že je narušena schopnost řídit (aktivně se účastnit silničního provozu) nebo obsluhovat stroje. Tento účinek je zvláště výrazný v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejdříve je normální krátkodobý vzestup sérové koncentrace testosteronu, který může dočasně zhoršit určité symptomy onemocnění (kostní bolest nebo zhoršení kostní bolesti, obstrukce močového ústrojí a její následky, komprese míchy, svalová slabost v nohou, lymfatický edém). Toto zhoršení příznaků normálně ustupuje spontánně bez nutnosti přerušit léčbu přípravkem Toletate.

Nežádoucí účinky se mohou objevit z důvodu nedostatku pohlavních hormonů. Hlášené frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na následujících kategoriích: velmi časté ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	Systémové alergické reakce (horečka, pruritus, eozinofilie, vyrážka)
Velmi časté	Anafylaktické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Časté	Snížení chuti k jídlu, zvýšení chuti k jídlu
Vzácné	Změny v diabetickém metabolickém stavu (zvýšení nebo snížení hodnot krevního cukru)
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté	Deprese, poruchy spánku, změny nálady
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Bolest hlavy, parestezie
Vzácné	Závrať, tranzitorní dysgeuzie
Velmi vzácné	Jako u jiných léčivých přípravků z této třídy byla zaznamenána hlášení velmi vzácných případů apoplexie hypofýzy po úvodním podání leuprorelin-acetátu u pacientů s adenomem hypofýzy
Není známo	Epileptické záchvaty, idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) (viz bod 4.4)
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	Prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
<i>Cévní poruchy</i>	
Velmi vzácné	Návaly horka
Vzácné	Změny krevního tlaku (hypertenze nebo hypotenze)
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	Nauzea/zvracení
Méně časté	Průjem
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Méně časté	Suchá kůže a/nebo sliznice, noční pocení
Vzácné	Alopecie
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN) (viz bod 4.4); toxická kožní erupce; erythema multiforme
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Velmi časté	Kostní bolest
Časté	Bolest kloubů a/nebo zad, svalová slabost

Není známo	Demineralizace kostí (viz bod 4.4)
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Časté	Nykturie, dysurie, polakisurie
Méně časté	Retence moči
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Velmi časté	Snížení nebo ztráta libida a sexuální potence, zmenšení velikosti varlat
Časté	Gynekomastie
Méně časté	Bolest varlat
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Není známo	Intersticiální plicní onemocnění
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté	Zvýšené pocení, reakce v místě vpichu, např. erytém, bolest, otok, pruritus, které se obvykle zmírňují i při pokračující léčbě
Časté	Únava, periferní edém
<i>Vyšetření</i>	
Velmi časté	Nárůst tělesné hmotnosti
Časté	Úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení hladin LDH, aminotransferáz, gama-GT a alkalické fosfatázy, která zároveň může být projevem základního onemocnění

Zvláštní poznámky

Odpověď na léčbu přípravkem Toletate lze sledovat měřením krevních koncentrací testosteronu 28 dní po každé podané injekci a před každým opětovným podáním přípravku Toletate a prováděním dalších krevních testů, jako kyselá fosfatáza, PSA. Hladina testosteronu na začátku léčby napřed vzroste a poté po dobu 2 týdnů klesá. Po 2 až 4 týdnech jsou dosažené koncentrace testosteronu srovnatelné s koncentracemi pozorovanými po bilaterální orchiektomii, přičemž poté zůstávají po celou dobu léčby konstantní.

V počáteční fázi léčby se mohou objevit přechodná zvýšení hladin kyselé fosfatázy. Normálních hladin nebo hladin blížících se normálu se obvykle opět dosáhne po pár týdnech.

Vzácně se v místě vpichu objeví abscesy. V jedné zprávě o abscesu v místě vpichu se absorpce leuprorelinu z depa zdála být snižena. Proto se v takových případech doporučuje stanovit hladiny testosteronu.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Doposud nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

Dokonce i při dávkách až do 20 mg leuprorelin-acetátu denně v průběhu 2 let, tak jak to bylo v případě prvních klinických studií, nebyl pozorován žádný další nebo nový nežádoucí účinek, který by se lišil od těch po každodenním podávání 1 mg nebo 3měsíčním podávání 11,25 mg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony a příbuzné látky, analoga gonadotropin-releasing hormonu;
ATC kód: L02AE02.

Mechanismus účinku

Leuprorelin-acetát, léčivá látka obsažená v přípravku Toletate, je syntetickým analogem přirozeně se vyskytujícího hypothalamického „uvolňujícího faktoru“ GnRH, který řídí uvolňování gonadotropních hormonů LH (luteinizační hormon) a FSH (folikuly stimulující hormon) z předního laloku hypofýzy. Tyto hormony dále stimulují syntézu pohlavních steroidů.

Na rozdíl od fyziologického GnRH, který se z hypothalamu uvolňuje pulzním způsobem, leuprorelin-acetát – rovněž známý jako agonista GnRH – blokuje receptory GnRH v hypofýze během dlouhodobé léčby trvale, a po počáteční krátkodobé stimulaci vede k jejich znecitlivění (down regulaci).

Muži

Výsledkem je reverzibilní útlum uvolňování gonadotropinů z hypofýzy s následným poklesem koncentrací testosteronu u mužů, a to ve svém důsledku ovlivňuje růst nádorové tkáně prostaty, který je normálně stimulován dihydrotestosteronem, který se vytváří redukcí testosteronu v prostatických buňkách.

Kontinuální podávání leuprorelin-acetátu vede k poklesu počtu a/nebo citlivosti (tzv. „down regulace“) receptorů v hypofýze, a v důsledku toho k poklesu koncentrací LH, FSH a DHT. Během tohoto procesu se hladina testosteronu sníží na kastrální úroveň.

Antiandrogenní účinek a inhibice růstu karcinomů prostaty byly rovněž prokázány ve studiích na zvířatech.

Podle experimentálních a klinických studií 3měsíční léčba leuprorelin-acetátem po počáteční stimulaci inhibuje uvolňování gonadotropinů.

U člověka subkutánní podání leuprorelin-acetátu způsobuje počáteční zvýšení LH a FSH, což se vyznačuje přechodným zvýšením koncentrací testosteronu a dihydrotestosteronu.

Jelikož bylo v ojedinělých případech během prvních 3 týdnů pozorováno krátkodobé symptomatické zhoršení onemocnění, má se u mužů s karcinomem prostaty zvážit adjuvantní podávání antiandrogenů. Naproti tomu dlouhodobá léčba leuprorelin-acetátem způsobuje pokles koncentrací LH a FSH u všech pacientů; koncentrace androgenů u mužů dosahují podobné úrovně, jako u mužů po bilaterální orchiektomii. Tyto změny se obvykle objeví 2 až 3 týdny po začátku léčby a po celou dobu léčby přetrvávají. Z tohoto důvodu lze pomocí leuprorelin-acetátu zjišťovat hormonální citlivost karcinomů prostaty a případnou terapeutickou hodnotu orchiektomie. V některých případech se může orchiektomie nahradit 3měsíčním podáváním leuprorelin-acetátu. Do této doby se dařilo udržovat kastrální hladiny testosteronu po kontinuálním podávání leuprorelin-acetátu po dobu 5 let.

Klinická účinnost

V multicentrické, randomizované studii fáze III s leuprorelin-acetátem bylo hodnoceno 263 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty ve stádiích T3-T4 nebo pT3, N0, M0.

Celkem 133 pacientů bylo léčeno kombinací radioterapie a dlouhodobé androgen-deprivační léčby po dobu 3 let a 130 pacientů bylo léčeno pouze androgen-deprivační léčbou samotným leuprorelin-acetátem po dobu 3 let.

Podle ASTRO (Phoenix) kritéria přežití bez progresu po dobu 5 let bylo 60,9 % (64,7 %) u kombinované terapie v porovnání s 8,5 % (15,4 %) ve skupině se samotnou hormonální léčbou ($p = 0,0001$; [$p = 0,0005$]). Podle ASTRO kritérií riziko progresu bylo 3,8krát vyšší ve skupině se samotnou hormonální léčbou (95% CI [2,17; 6,49]).

Medián klinického nebo biochemického přežití bez progresu podle ASTRO kritérií byl 641 dní (95% CI [626; 812]) ve skupině léčené pouze hormonální léčbou versus 2 804 dny (95% CI [2 090; –]; $p < 0,0001$) ve skupině s kombinovanou léčbou. Nebyly žádné statisticky významné rozdíly týkající se lokoregionální progresu (HR 3,6 [95% CI {1,9; 6,8}; $p < 0,0001$]), metastazující progresu ($p < 0,018$) a přežití bez metastáz ($p = 0,018$) ve skupině s kombinovanou léčbou v porovnání se skupinou se samotnou androgen-deprivační léčbou.

Výsledky této studie ukázaly, že 3 roky androgen-deprivační léčby leuprorelin-acetátem v kombinaci s radioterapií byly úspěšnější než 3 roky androgen-deprivační léčby samotným leuprorelin-acetátem. Klinické studie u pacientů s metastazujícím, kastročně-rezistentním karcinomem prostaty prokázaly výhodu použití dalších látek, jako jsou inhibitory syntézy androgenů (např. abirateron-acetát), antiandrogeny (např. enzalutamid), taxany (např. docetaxel nebo kabazitaxel) nebo radioterapeutické látky (např. radium-223) navíc k agonistům GnRH, jako je leuprorelin-acetát.

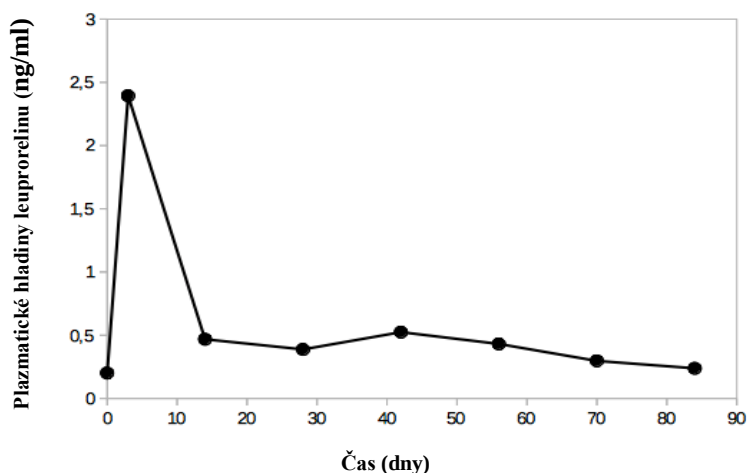
5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uvolnění

Po injekci implantátu se léčivá látka, leuprorelin-acetát, uvolňuje kontinuálně po dobu 3 měsíců. Polymery jsou absorbovány stejným způsobem jako chirurgický šicí materiál.

Resorpce

Obrázek 1 znázorňuje plazmatické hladiny leuprorelinu u mužů po s.c. podání injekce přípravku Toletate (jednorázová aplikace). Po 3 dnech jsou naměřeny plazmatické hladiny $2,39 \pm 1,15$ ng/ml. Po celou dobu aplikace jsou k dispozici měřitelné plazmatické hladiny leuprorelinu.



Obrázek 1: Plazmatické hladiny leuprorelinu (ng/ml) po s.c. podání přípravku Toletate mužům

Distribuce a eliminace

Distribuční objem leuporelinu u mužů je 36 l; celková clearance je 139,6 ml/min (stanoveno při použití leuporelin-acetátu jako depotní formy).

Opakované dávkování vede k trvalému snížení koncentrace testosteronu na kastrací úroveň, aniž by koncentrace testosteronu vykazovala přechodný vzestup pozorovaný po první injekci.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater byly hladiny leuporelinu v rozmezí hladin pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin a/nebo jater. U některých pacientů s chronickým onemocněním ledvin byly naměřeny vyšší sérové hladiny leuporelinu. Toto zjištění se však nezdá být klinicky nijak relevantní.

Biodostupnost

Relativní biologická dostupnost přípravku Toletate po 84 dnech je 84,6 %, vypočteno na základě srovnání s AUC intravenózní injekce 1 mg leuporelin-acetátu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (LD50)

Akutní toxicita formy v depu byla studována u samců a samic myší a potkanů i.p., i.m., s.c., p.o. Žádná úmrtí nebyla pozorována až do dávek 2 000 nebo 5 000 mg leuporelin-acetátu.

Toxicita opakovaných dávek

Studie chronické toxicity byly prováděny na potkanech a psech po dobu 13 týdnů (subkutánní nebo intramuskulární injekce až 8 mg leuporelin-acetátu/kg tělesné hmotnosti za týden) a po dobu 12 měsíců (subkutánní podávání až 32 mg leuporelin-acetátu/kg tělesné hmotnosti za měsíc). Všechny hladiny dávkování (nejnižší testovaná dávka byla 0,8 mg leuporelin-acetátu/kg tělesné hmotnosti za měsíc) byly spojeny s lokálními kožními lézemi v místě vpichu a atrofickými změnami v reprodukčních orgánech. Potkani vykazovali u všech dávek vakuoly v jaterních buňkách a v renálních tubulárních epiteliálních buňkách. Pozorované změny reprodukčních orgánů se vysvětlují endokrinologickým účinkem látky.

Kancerogenita, mutagenita, účinek na fertilitu

Kancerogenita

Byly provedeny 2leté studie kancerogenity na potkanech a myších. Potkani vykazovali na dávce závislý vzestup adenomů hypofýzy. Toto bylo pozorováno u potkanů po subkutánním podávání dávek v rozmezí od 0,6 do 4 mg denně po dobu 24 měsíců. U myší se nevyvinuly žádné adenomy hypofýzy při dávce 60 mg/kg/den po dobu 2 let.

Mutagenita

In vitro a *in vivo* studie leuporelin-acetátu zaměřené na detekci genetických a chromosomálních mutací neposkytly žádné důkazy mutagenního potenciálu.

Fertilita

Studie na pohlavně dospělých samicích potkanů, kterým byl dvakrát denně podáván leuporelin-acetát v dávce 10 µg s.c. po dobu 14 dnů nebo 40 µg s. c. po dobu 13 dnů vykazovaly zvýšenou hmotnost dělohy a vaječníků, zvýšené hladiny hormonů a výskyt čerstvých žlutých tělísek po vysazení látky. Tříměsíční studie u nedospělých samic a samců potkanů s kontinuálním (200 µg/kg tělesné hmotnosti/den) nebo přerušovaným (0,8 nebo 2,4 mg/kg tělesné hmotnosti/měsíc) podáváním ukázaly

normální reprodukční chování v období zotavení po léčbě. Generace F1 nevykazovala žádné abnormality. Reprodukční chování generace F1 nebylo studováno.

Klinické a farmakologické studie u samic prokázaly, že suprese fertility byla plně reverzibilní během ne více než 24 týdnů po přerušení kontinuálního podávání leuprorelinu-acetátu.

Reprodukční toxicita

Studie na potkanech a králících neprokázaly teratogenní potenciál. Embryotoxické/embryoletální účinky byly pozorovány u králíků při dávkách vyšších než 0,24 µg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina polymléčná
polyglaktin (1:1)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Předplněná injekční stříkačka musí být použita okamžitě po otevření sterilního vaku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v původním neotevřeném obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Plastová předplněná injekční stříkačka (se zásobní komorou) s nerezovým pístem a jehlou. Předplněná injekční stříkačka je zabalena spolu s vysoušedlem v zataveném sterilním vaku z plastovo/hliníkové laminátové fólie.

Velikost balení:

1 sterilní vak obsahující 1 předplněnou injekční stříkačku s 1 implantátem

2 sterilní vaky, každý obsahující 1 předplněnou injekční stříkačku s 1 implantátem

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/077/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 8. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 7. 2024