

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SYNAREL 2 mg/ml nosní sprej, roztok

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr obsahuje nafarelini acetas v množství odpovídajícím nafarelinum 2 mg (což odpovídá 10 sprejovým dávkám)

Pomocné látky se známým účinkem: benzalkonium-chlorid

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok

Čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Synarel je indikován k:

- hormonální terapii endometriózy, včetně potlačení bolesti a zmenšení endometriózních ložisek
- hormonální terapii symptomatických děložních myomů před plánovanou myomektomií nebo hysterektomií, včetně potlačení klinických příznaků a zmenšení velikosti dělohy a myomů
- terapii centrální formy pubertas praecox (gonadotropin-dependentní pubertas praecox) u dětí obou pohlaví
- kontrolované ovariální stimulaci před in vitro fertilizací

4.2 Dávkování a způsob podání

Po iniciaci dávkovače každé stisknutí uvolňuje 0,1 ml aerosolu s obsahem 0,2 mg nafarelinu.

Dávkování

Endometrióza:

Podává se jedna sprejová dávka (0,2 mg nafarelinu) do jednoho nosního otvoru 2x denně (celková denní dávka 0,4 mg). Nosní otvory se střídají. Léčba se zahajuje mezi druhým až čtvrtým dnem menstruačního cyklu.

V případě, že se nedostaví odpověď na léčbu, dávka se zdvojnásobuje: podává se jedna sprejová dávka (0,2 mg nafarelinu) do obou nosních otvorů 2x denně (celková denní dávka 0,8 mg nafarelinu). Léčba trvá šest měsíců.

Symptomatické děložní myomy před plánovanou myomektomií nebo hysterektomií:

Podává se jedna sprejová dávka (0,2 mg nafarelinu) do jednoho nosního otvoru 2x denně (celková denní dávka 0,4 mg). Nosní otvory se střídají. Léčba trvá tři měsíce.

Centrální forma pubertas praecox (gonadotropin-dependentní pubertas praecox):

Podávají se dvě sprejové dávky (0,4 mg nafarelinu) do každého nosního otvoru 2x denně (celková denní dávka 1,6 mg). V případě, že se nedostaví odpověď na léčbu při dávce 1,6 mg denně, dávka se může zvýšit na 3 sprejové dávky (0,6 mg nafarelinu) 3x denně (celková denní dávka 1,8 mg nafarelinu denně). Nosní otvory se střídají. Léčba trvá do doby, kdy je žádoucí zahájení puberty.

Pravidelné sledování pacientů s centrální formou pubertas praecox je nezbytné pro posouzení odpovědi pacienta na léčbu a jeho compliance, především během prvních 3-6 měsíců pro ujištění, zda je suprese funkce systému hypofýza-ovária rychlá.

Pokud přípravek v doporučených dávkách používají dívky s centrální formou pubertas praecox, může se v některých případech objevit krvácení ze spádu, většinou během 6 týdnů po zahájení léčby. Potom by krvácení mělo ustát.

Ovariální stimulace před *in vitro* fertilizací

Podává se 1-2 sprejové dávky (0,2-0,4 mg nafarelinu) 2x denně, 1 sprejová dávka do jednoho nebo obou nosních otvorů ráno, 1 sprejová dávka do jednoho nebo obou nosních otvorů večer (celková denní dávka 0,4-0,8 mg). Léčba se zahajuje buď v časně folikulární fázi (2. den cyklu) nebo ve střední luteální fázi (obvykle 21. den cyklu). Terapie má pokračovat do dosažení útlumu, pokud toho není dosaženo během 12 týdnů, léčba přípravkem Synarel má být přerušena.

Pokud je dosaženo útlumu, začne se současně s přípravkem Synarel podávat gonadotropin do doby dosažení vhodné fáze folikulárního vývoje, kdy se oba přípravky vysadí a podáním choriového gonadotropinu se indukuje ovulace.

Způsob podání

Pacient mírně předkloní hlavu, zavede aplikátor do nosního otvoru a stiskne, poté na chvíli zakloní hlavu. Mezi jednotlivými dávkami se ponechává časový odstup asi půl minuty.

Důležité informace k používání přípravku Synarel

- Z dávkovače má vycházet jemný sprej, který se vytvoří jen po jeho rychlém a silném stlačení. Je v pořádku, pokud pacient v jemném spreji zpozoruje i větší kapky léku. Pokud však přípravek Synarel vychází z dávkovače v podobě tenkého proudu tekutiny namísto jemného spreje, nemusí přípravek Synarel fungovat zcela správně a je třeba, aby se pacient poradil se svým lékárníkem.
- Upozorněte pacienta, aby se ujistil, že očistil nosní aplikátor po jeho iniciaci (při přípravě k prvnímu použití). Před každým a po každém použití je třeba nosní aplikátor očistit (viz bod 7 v níže uvedených Instrukcích pro použití). Při nedodržení tohoto pokynu by se mohl nosní aplikátor ucpat a neprošlo by jím správné množství léku, které má pacient předepsané. Po použití mají vždy být bezpečnostní svorka a plastový kryt nasazeny zpět na nosní aplikátor, aby se neucpal.
- Dávkovač je nastaven tak, aby aplikoval pevně dané množství léku. Nezáleží na tom, jak silně ho bude pacient stlačovat.
- Upozorněte pacienta, aby se nesnažil zvětšit malý otvor v nosním aplikátoru. Větším otvorem by dávkovač podával nesprávnou dávku přípravku Synarel.

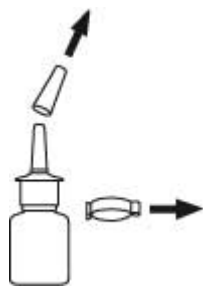
Instrukce pro použití

Příprava dávkovače

Než pacient použije přípravek Synarel poprvé, musí dávkovač iniciovat (připravit k použití). Inicie se provádí pouze jednou, před prvním použitím.

1. Odstraní se bezpečnostní svorka a sejme se plastový kryt a odloží se stranou. Lahvička se

drží dvěma prsty za “raménka” ve svislé poloze a směrem od sebe a palcem zesponu lahvičky.



2. Dávkovač se připraví k použití několikerým stlačením zesponu nahoru, pevně a rychle, dokud se nevytlačí všechen vzduch a neobjeví se jemný sprej. Obvykle to vyžaduje asi 5-7 zmáčknutí. Při dalším používání už tato příprava není nutná. Pokud je dávkovač takto připravován před každým použitím, plýtvá se léčivem.



3. Po této přípravě se vyčistí nosní aplikátor:

Lahvička se podrží ve vodorovné poloze a konec nosního aplikátoru se omyje teplou vodou a otírá se přitom prstem nebo čistou měkkou látkou po dobu 15 sekund.



Nosní aplikátor se nesmí čistit ostrými předměty. Mohlo by dojít k uvolnění nesprávné dávky spreje. Nesmí se snímat dávkovač z lahvičky, protože by došlo k uvolnění natlakování spreje.

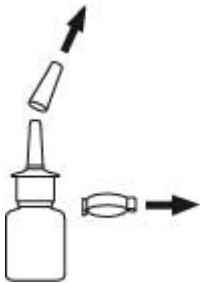
Konec nosního aplikátoru se otre čistou měkkou látkou nebo utěrkou.

Použití nosního aplikátoru

1. Před vlastní aplikací se pacient má vysmrkat.



2. Odstraní se bezpečnostní svorka a sejme se plastový kryt z nosního aplikátoru a odloží se stranou. Lahvička se drží způsobem popsáním výše.



3. Čištění konce nosního aplikátoru. Lahvička se podrží ve vodorovné poloze a konec nosního aplikátoru se omyje teplou vodou a otírá se měkkou látkou po dobu 15 sekund.



Nosní aplikátor se nesmí čistit ostrými předměty. Mohlo by dojít k uvolnění nesprávné dávky spreje. Nosní aplikátor se nesmí snímat z lahvičky, protože by došlo k uvolnění natlakování spreje.

Konec nosního aplikátoru se otře měkkou látkou nebo kapesníkem.

4. Pacient předkloní mírně hlavu. Zavede nosní aplikátor do nosu, směrem k **zadní vnější** straně nosu. Druhou nosní díрку si ucpe prstem.



5. Stiskne **jedenkrát** nosní aplikátor a současně lehce nasaje. Jestliže má pacient předepsáno více dávek, aplikuje další dávku stejným způsobem do druhé nosní dírky.



6. Pacient vyjme nosní aplikátor z nosní dírky, na několik vteřin zakloní hlavu, aby se sprej rozprostřel v zadní části nosu.



7. Čištění dávkovače. Lahvička se podrží ve vodorovné poloze a konec nosního aplikátoru se omyje teplou vodou a otírá se prsty nebo měkkou látkou po dobu 15 sekund.

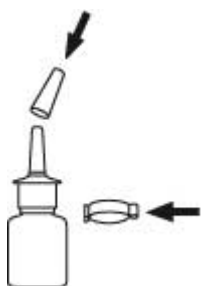


Nosní aplikátor se nesmí čistit ostrými předměty. Mohlo by dojít k uvolnění nesprávné dávky spreje. Nosní aplikátor se nesmí snímat z lahvičky, protože by došlo k uvolnění natlakování spreje.

Konec nosního aplikátoru se otre měkkou látkou nebo kapesníkem.

Čištění konce nosního aplikátoru před a po použití je důležité proto, aby se zabránilo ucpání konce aplikátoru a následnému podání špatné dávky léčiva.

8. Na nosní aplikátor se zpět nasadí bezpečnostní svorka a plastový kryt. Toto je důležité, jelikož to pomáhá chránit konec nosního aplikátoru před ucpáním.



4.3 Kontraindikace

Přípravek Synarel je kontraindikován:

- při hypersenzitivitě na léčivou látku, na gonadotropin-releasing hormon (GnRH) nebo jeho agonisticky působící analoga, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

- při vaginálním krvácení neznámého původu
- v těhotenství
- v období kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě vynechání dávky může dojít k ovulaci a eventuálnímu otěhotnění. Pacientky mají proto být poučeny o nutnosti používat nehormonální antikoncepci. Jestliže pacientka v průběhu léčby otěhotní, používání přípravku musí být přerušeno a pacientka musí být informována o možných rizicích pro vývoj plodu či možnosti potratu. Vzhledem k tomu, že v populaci pacientek existuje riziko potratu, není potvrzena příčinná souvislost s použitím nafarelin-acetátu.

Podobně jako u ostatních léků této skupiny se mohou v průběhu prvních dvou měsíců léčby nafarelinem objevit ovariální cysty. Často, ale ne vždy, se cysty objevují u pacientek se syndromem polycystických ovárií. Tyto cysty mohou spontánně vymizet, obvykle mezi čtvrtým až šestým týdnem léčby, v některých případech je však nutné přerušeni léčby nebo i chirurgické řešení.

Pokud se po ukončení léčby opět objeví příznaky endometriózy a fibroidů a uvažuje se o další léčbě nafarelinem, doporučuje se před znovuzahájením léčby změřit hustotu kostí a přesvědčit se, zda jsou hodnoty v mezích normy.

Údaje o změnách kostní hustoty u dětí nejsou k dispozici. U dospělých se po 6 měsících podávání nafarelinu objevilo velmi mírné snížení obsahu minerálů v distálním radiu a druhém metakarpu. Bylo pozorováno snížení trabekulární kostní hustoty obratlů a celkové hmoty obratlů, v průměru o 8,7 %, resp. 4,3 %. V období po vysazení přípravku došlo k prakticky úplné obnově kostní hmoty. Celková kostní hmota obratle, měřená duální fotonovou absorpcí (DPA), poklesla na konci léčby v průměru o 5,9 %. Průměrná celková hmota obratle, měřena DPA šest měsíců po ukončení léčby, byla o 1,4 % nižší než před zahájením léčby.

Nejsou k dispozici údaje o užití nafarelin-acetátu u kontrolované stimulace ovárií u žen s onemocněním polycystických ovárií, nicméně lze očekávat nadměrnou stimulaci folikulů.

Normální funkce systému hypofýza-ovária se zpravidla obnoví během 4 až 8 týdnů po ukončení léčby. Diagnostické testy funkce hypofýzy a ovárií během léčby nafarelinem a v období 4 až 8 týdnů po ukončení léčby mohou poskytovat nesprávné výsledky.

Jestliže je v průběhu léčby nutné podávání nosních kapek proti zduření nosní sliznice, smí se užít nejdříve za 30 minut po aplikaci přípravku Synarel (viz bod 4.5).

Kýchání při nebo bezprostředně po aplikaci přípravku může zabránit jeho vstřebání, v takovém případě je vhodné dávku opakovat.

Tento přípravek obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může vyvolat kontrakce dýchacích cest. Rovněž může způsobit otok nosní sliznice, zvláště při dlouhodobém podávání. Je-li podezření na trvalý otok nosní sliznice, je vhodné zvolit přípravek bez konzervační látky. Není-li takový přípravek dostupný, je vhodné zvážit jiné lékové formy.

U pacientů léčených agonisty GnRH, jako např. nafarelinem, je zvýšené riziko rozvoje deprese, která může být i závažná. Pacienti mají být s ohledem na toto riziko informováni a v případě výskytu depresivních symptomů léčeni odpovídajícím způsobem.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S nafarelin-acetátem nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že nafarelin-acetát je peptid, který je primárně rozkládán peptidázou a nikoli enzymy cytochromu P450, a látka se při 4 °C váže z 80 % na plazmatické bílkoviny, neočekávají se žádné interakce.

Rýma neovlivňuje nosní vstřebávání nafarelinu. Používání oxymetazolin-hydrochloridu u pacientů s pereniální rinitidou 30 minut před aplikací nafarelinu snížilo významně rozsah nosní absorpce nafarelinu (39% snížení AUC_{0-8h}, 49% snížení C_{max}) v porovnání s absorpcí zjištěnou u pacientů s normální nosní sliznicí. Současnému použití přípravků proti zduření nosní sliznice je vhodné zabránit (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost nafarelinu během těhotenství nebyla klinicky potvrzena.

Reprodukční studie použití nafarelin-acetátu u potkanů prokázaly toxicitu pro plod při dávce 10x vyšší než je dávka pro člověka. Tato toxicita nebyla pozorována u myši ani u králíků (viz bod 5.3). Při podání během těhotenství může nafarelin-acetát způsobit poškození plodu (viz bod 5.3). Proto je použití nafarelin-acetátu během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Není známo, zda nafarelin přechází do mateřského mléka. Protože nejsou k dispozici údaje o účincích nafarelinu na kojení, je kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Synarel nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Zahájení léčby nafarelinem může způsobit přechodné vzplanutí endometriózy a dlouhodobé podávání může indukovat stav podobný menopauze.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny u 282 dospělých pacientů léčených nafarelinem s následujícími frekvencemi: 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 ($< 1/10\ 000$) a frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit).

Dospělí

MedDRA Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	časté	Hypersenzitivita na lék (bolest na hrudi, dušnost, pruritus, vyrážka, kopřivka)
<i>Endokrinní poruchy</i>	časté	Nedostatek estrogenu
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	velmi časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	časté	Snížení tělesné hmotnosti
<i>Psychiatrické poruchy</i>	velmi časté	Emoční labilita/změny nálady, snížení libida
	časté	Deprese, nespavost, zvýšení libida
<i>Poruchy nervového systému</i>	velmi časté	Bolest hlavy
	časté	Parestézie
<i>Cévní poruchy</i>	velmi časté	Návaly horka
	časté	Hypertenze, hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	velmi časté	Rýma
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	velmi časté	Akné, seborrhea
	časté	Hirsutismus
	méně časté	Alopecie
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	velmi časté	Myalgie
	méně časté	Artralgie
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	velmi časté	Atrofie prsů, suchost pochvy
	časté	Falešná menopauza, krvácení z pochvy

	méně časté	Zvětšení prsů, cysta na vaječniku
	frekvence není známa	Ovariální hyperstimulační syndrom, endometrióza (zhoršení)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	velmi časté	Edém
<i>Vyšetření</i>	časté	Snížení kostní hmoty

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny u 155 dětských pacientů léčených nafarelinem s následujícími frekvencemi: 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 ($< 1/10\ 000$).

Děti

MedDRA Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	časté	Hypersenzitivita na lék (bolest na hrudi, dušnost, pruritus, vyrážka, kopřivka)
<i>Psychiatrické poruchy</i>	časté	Emoční labilita
<i>Cévní poruchy</i>	časté	Návaly horka
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	časté	Rýma
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	časté	Akné, hirsutismus, seborrhea, tělesný zápach
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	časté	Zvětšení prsů, výtok nebo krvácení z pochvy

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-nejadouci-ucinek

4.9 Předávkování

U zvířat nemělo subkutánní podání až 60násobku doporučené dávky pro člověka (uvedené v $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti) za následek nežádoucí účinky. Perorálně podaný nafarelin prochází enzymatickým rozkladem v gastrointestinálním traktu a je tudíž inaktivní.

Léčba předávkování musí být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nafarelin

ATC kód: H01CA02

Nafarelin je silně agonisticky působící analog GnRH. Je-li podán jednorázově, stimuluje uvolňování hypofyzárních gonadotropinů, luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH), s následným zvýšením tvorby steroidních hormonů ve vaječnících a varlatech. Na počátku terapie se mohou přechodně objevit příznaky endometriózy. Při opakovaném podávání stimulační působení nafarelinu postupně slábne. Denní podávání vede během tří až čtyř týdnů ke snížení sekrece hypofyzárních gonadotropinů a/nebo jsou secernovány gonadotropiny se sníženou biologickou

účinností s následným potlačením tvorby steroidních pohlavních hormonů. Důsledkem je stav podobný menopauze. Vývoj sekundárních pohlavních znaků se zastavuje, podélný růst a zrání skeletu se zpomalují.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po nazálním podání je nafarelin rychle absorbován a přechází do oběhu. Po podání 0,4 mg dosáhne hladina v plasmě vrcholu za 20 minut, biologický poločas v plasmě je asi 4 hodiny u dospělého, 2,6 hodin u dětí. Biologická dostupnost po nazálním podání je v průměru 2,8 % (rozmezí od 1,2 % do 5,6 %). Podávání 0,2 mg až 0,4 mg nafarelinu 2x denně 18 zdravým ženám po dobu 22 dní nevedlo ke kumulaci léčivé látky.

Přípravky působící dekonesci nosní sliznice, podané 30 minut před aplikací nafarelinu, snižují jeho absorpci.

V *in vitro* studiích s krevní plasmou dospělého člověka bylo prokázáno, že 78 – 84 % nafarelinu se váže na plazmatické bílkoviny, převážně na albuminovou frakci.

Po subkutánním podání ¹⁴C-nafarelinu třem subjektům, 44 - 56% celkové radioaktivity bylo vyloučeno močí, 19 - 44% stolicí. Zhruba 3 % se objevily v moči jako nemetabolizovaný nafarelin. V průměru bylo zachyceno 83 % podané dávky. Bylo identifikováno 6 metabolitů, jejich biologická aktivita nebyla zjišťována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obdobně jako u jiných agonistů GnRH, dlouhodobé parenterální podávání vysokých dávek laboratorním zvířatům vyvolává hyperplazie a neoplazie endokrinních orgánů, včetně předního laloku hypofýzy (adenom/karcinom) u myši a potkanů, nádory Langerhansových ostrůvků pankreatu, dřene nadledvin, varlat a ovarií pouze u potkanů. Metastázy těchto nádorů nebyly pozorovány. Rok trvající podávání vysokých dávek nafarelinu opicím nevyvolalo nádory ani proliferativní změny. Neexistuje důkaz kancerogenních účinků analogů GnRH na člověka.

Ve studiích prováděných na bakteriálních a savčích kulturách nebyly zjištěny mutagenní vlastnosti nafarelinu.

Reprodukční studie na potkanech obojího pohlaví prokázala plnou reverzibilitu potlačení fertility po ukončení léčby po kontinuálním podávání po dobu 6 měsíců.

Po intramuskulárním podání potkanům v 6. - 15. den březosti v dávkách 0,4, 1,6 a 6,4 µg/kg/den (0,6-, 2,5- a 10násobná nazální dávka pro člověka), vykazovaly 4 z 80 plodů ve skupině s nejvyšší dávkou výrazné abnormality, které se však v opakované studii na potkanech nevyklytly.

Navíc, studie provedené na myších a králících nárůst abnormalit plodu neprokázaly.

U potkanů se projevila zvýšená fetální mortalita v závislosti na dávce a pokles váhy plodu po nejvyšší dávce.

Tyto efekty na fetální mortalitu u potkanů jsou logickým důsledkem změn hormonálních hladin způsobených přípravkem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol, benzalkonium-chlorid, kyselina octová 96%, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l, roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l, čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá skleněná lahvička potažená PVC, pumpa, nosní adaptér, pojistný kroužek, plastový chránič, papírový přířez, krabička.

Velikost balení: 4 ml (30 dávek), 8 ml (60 dávek)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

K nosnímu podání.

Aby bylo možné zajistit, že bude podána správná dávka přípravku, je důležité nosní aplikátor po iniciaci dávkovače (při přípravě k prvnímu použití) očistit. Nosní aplikátor je třeba před a po každém použití očistit, aby nedošlo k jeho ucpání (viz bod 4.2).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

56/059/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.5.1998

Datum posledního prodloužení registrace: 2.12.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 11. 2018