

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sural 400 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 400 mg etambutólium-dichloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Takmer biele ploché tablety, na jednej strane s označením ETU.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

U dospelých a dospievajúcich vo veku 13 rokov a starších.

Sural 400 mg je indikovaný pri liečbe pľúcnej tuberkulózy súčasne s inými antituberkulotikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Sural 400 mg sa nemá používať samostatne, ale vždy v kombinácii minimálne s jedným ďalším antituberkulotikom.

Pacientom, ktorí už boli liečení antituberkulotikami, sa má liečba liekom Sural 400 mg kombinovať minimálne s jedným ďalším liekom, ktorý ešte pacientovi nebol podávaný, a pre ktorý bola bakteriálna citlivosť potvrdená vhodnými *in vitro* štúdiami.

Súčasne so Suralom 400 mg sa podávajú nasledovné antituberkulotiká: cykloserín, etionamid, pyrazínamid, viomycín a iné. V kombinovanej liečbe sa tiež použili izoniazid, rifampicín, kyselina aminosalicyllová a streptomycín.

Dospelí a dospievajúci vo veku 13 rokov a starší

Počiatočná liečba

Pacientom, ktorí neboli v minulosti liečení antituberkulotikami, sa podáva 15 mg etambutolu na kg telesnej hmotnosti v jednej dávke každých 24 hodín. V najnovších štúdiách bol izoniazid podávaný súčasne v jednej dennej perorálnej dávke.

Preliečenie

Pacientom, ktorí už boli liečení antituberkulotikami, sa odporúča podávať dávku 25 mg etambutolu na kg telesnej hmotnosti v jednej dennej dávke. Súčasne sa podáva najmenej jedno ďalšie

antituberkulotikum s dokázanou primeranou účinnosťou pre organizmus *in vitro*. Vhodné sú zvyčajne také lieky, ktoré pacient v minulosti neužíval.

Po 60 dňoch sa znižuje dávka etambutolu na 15 mg/kg telesnej hmotnosti a užíva sa ako jednorazová dávka každých 24 hodín. Maximálna denná dávka je 2,5 gramu. Liečba musí trvať 6 mesiacov až 2 roky, v závislosti od liečebnej schémy.

Nekomplikovaná pľúcna tuberkulóza sa často úspešne vylieči za 6 až 12 mesiacov.

Centrá pre kontrolu chorôb odporúčajú 3 rozdielne liečebné schémy vhodné pre pacientov neinfikovaných HIV:

- V zemepisných oblastiach, kde je dokázaný počet rezistencií na izoniazid $\geq 4\%$, sa odporúča počiatočná kombinácia izoniazidu, rifampicínu, pyrazínamidu a streptomycínu alebo etambutolu, ktorá sa podáva počas 8 týždňov. Odporúča sa priame pozorovanie pacienta. Po tomto období, ak je naďalej potvrdená citlivosť organizmu, sa izoniazid a rifampicín podávajú denne alebo dva až trikrát za týždeň, počas 16 týždňov, za stáleho sledovania pacienta. Liečebná schéma sa môže v závislosti od výsledkov testov citlivosti zmeniť.
- Kombináciu izoniazidu, rifampicínu, pyrazínamidu a streptomycínu alebo etambutolu je potrebné užívať denne za stáleho sledovania počas 2 týždňov s následným užívaním tejto kombinácie dvakrát týždenne počas 6 týždňov, za stáleho sledovania pacienta. Ďalej sa užíva izoniazid a rifampicín dvakrát týždenne počas 16 týždňov za stáleho sledovania pacienta.
- Kombinácia izoniazidu, rifampicínu, pyrazínamidu a streptomycínu alebo etambutolu sa užíva trikrát týždenne počas 6 mesiacov za stáleho sledovania pacienta.

Pediatrická populácia

Sural 400 mg sa neodporúča používať u detí vo veku mladšom ako 13 rokov (pozri časť 4.4).

Použitie pri poruche funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek sa má znížiť dávka v závislosti od výsledkov monitorovania hladiny v sére. Odporúčaná udržiavacia hladina v sére je 3 mikrogramy/ml.

Tabuľka 1: Usmernenie British Thoracic Society (BTS) týkajúce sa odporúčaných dávok etambutolu pri chronickom ochorení obličiek (*chronic kidney disease, CKD*)

	1.-3. štádium CKD*	4. a 5. štádium CKD* ^b	Príjemcovia transplantovanej obličky
Etambutol ^a	15 mg/kg jedenkrát denne	15-25 mg/kg (maximálne 2,5 g) trikrát týždenne	15 mg/kg jedenkrát denne

a- Skontrolujte farebné videnie a zrakovú ostrosť pred začatím liečby a upozornite pacientov, aby hlásili akékoľvek zmeny v rozlišovaní červenej/zelenej farby alebo zrakovej ostrosť. Skontrolujte maximálne a minimálne hladiny liečiva.

b- Platí aj pri dialýze.

*

1. štádium CKD: Normálny klírens kreatinínu a funkcia, no prítomná abnormalita močového traktu, napríklad polycystická oblička, štrukturálna abnormalita.

2. štádium CKD: klírens kreatinínu 60-90 ml/min.

3. štádium CKD: klírens kreatinínu 30-60 ml/min.

4. štádium CKD: Klírens kreatinínu 15-30 ml/min.

5. štádium CKD: Klírens kreatinínu < 15 ml/min. s dialýzou alebo bez nej.

Úprava dávkovania počas hemodialýzy:

Nadmerné odstraňovanie etambutolu peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou vyžaduje jeho suplementáciu na udržiavaciu terapeutickú hladinu.

Hemodialýza: 18 mg/kg/deň v dňoch medzi hemodialýzami, 23 mg/kg v deň hemodialýzy.
Peritoneálna dialýza: 18 mg/kg/deň počas dialýzy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Existujúca optická neuritída, ak z klinického hľadiska nevyplynie, že Sural 400 mg sa môže použiť.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné znížiť dávku a môže byť potrebné upraviť dávku v závislosti od koncentrácie etambutolu v sére, keďže hlavnou cestou exkrécie tohto lieku sú obličky (pozri časť 4.2).

Počas liečby antituberkulotikami boli pozorované závažné systémové reakcie z precitlivenosti, vrátane prípadov s fatálnym koncom, ako napr. lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, pozri časť 4.8). V čase predpísania liečby majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch a dôkladne monitorovaní pre kožné reakcie.

Je dôležité poznamenať, že skoré prejavy precitlivenosti, napr. horúčka, lymfadenopatia alebo biologické abnormality (vrátane eozinofílie, pečeneových abnormalít) môžu byť prítomné napriek tomu, že nie je prítomná vyrážka. Ak sú prítomné takéto prejavy a príznaky, ktoré naznačujú výskyt DRESS syndrómu, je potrebné Sural 400 mg ihneď vysadiť a zvážiť alternatívnu liečbu.

Ak sa vyskytnú mierne reakcie z precitlivenosti a podanie etambutolium-dichloridu je nevyhnutné pre zabezpečenie vhodnej chemoterapie, je možné pokúsiť sa o desenzibilizáciu.

Najdôležitejším nežiadúcim účinkom etambutolu je optická neuritída s obmedzenou zrakovou ostrosťou, zúžením zorného poľa, centrálnym alebo periférnym skotómom a červeno-zelenou farbosleposťou. Prvotné zmeny sú zvyčajne reverzibilné, avšak môže sa objaviť ireverzibilné poškodenie, ak liečba nie je okamžite prerušená. Odporúča sa vykonať vyšetrenie zraku pred začatím liečby a následne pravidelne počas liečby. Pacient má byť poučený, aby poruchy zraku ihneď nahlásil. Pri zistení zrakových abnormalít, má byť liečba Suralom 400 mg prerušená, aby sa zabránilo trvalému deficitu. Osobitná pozornosť sa má venovať pacientom s akýmkoľvek druhom očných porúch, akými sú optická neuritída z iných príčin, katarakty, opakujúce sa očné zápaly a diabetická neuropatia, pretože je vyhodnotenie zmien zrakovej ostrosti náročnejšie a je potrebná opatrnosť, aby sa zaručilo, že porucha zraku nebola zapríčinená už existujúcim očným ochorením. U týchto pacientov je potrebné zvážiť očakávané prínosy liečby oproti potenciálnej poruche zraku.

Etambutol môže vyvolať záchvat dny.

Hoci etambutol prechádza cez placentu, podávanie tehotným ženám sa ukázalo byť bezpečné.

Užívanie Suralu 400 mg sa neodporúča u detí do 13 rokov, keďže jeho bezpečnosť v tejto vekovej skupine nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Vzhľadom na ťažkosti s monitorovaním a diagnostikou okulárnej toxicity, používanie u detí vyžaduje opatrnosť. Sural 400 mg sa má použiť u detí, iba ak prínos preváži riziko.

Paradoxná lieková reakcia

Pri terapii so Suralom 400 mg sa po počiatočnom zlepšení tuberkulózy môžu príznaky opäť zhoršiť. U postihnutých pacientov bolo zaznamenané klinické alebo rádiologické zhoršenie už existujúcich tuberkulózných lézií alebo vznik nových lézií. Tieto reakcie boli pozorované v priebehu prvých týždňov alebo mesiacov po začiatku liečby antituberkulotikami. Kultivácie sú zvyčajne negatívne a tieto reakcie zvyčajne nepoukazujú na zlyhanie liečby.

Príčina tejto paradoxnej reakcie je stále nejasná, existuje však podozrenie, že jej možnou príčinou je prehnaná imunitná reakcia. V prípade podozrenia na paradoxnú reakciu sa má, ak je to potrebné, začať so symptomatickou liečbou na potlačenie prehnanej imunitnej reakcie. Okrem toho sa odporúča pokračovať v plánovanej kombinovanej liečbe tuberkulózy.

Pacienti majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa ich príznaky zhoršia. Príznaky, ktoré sa vyskytujú, sú zvyčajne špecifické pre postihnuté tkanivá. Možné celkové príznaky zahŕňajú kašeľ, horúčku, únavu, dýchavičnosť, bolesť hlavy, stratu chuti do jedla, stratu hmotnosti alebo slabosť (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Sural 400 mg sa neodporúča používať u detí vo veku mladšom ako 13 rokov, pretože bezpečnosť etambutolu v tejto vekovej skupine nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie s liekmi

Súbežná antimykobakteriálna terapia, ktorá inhibuje multiplikáciu BCG (Bacillus Calmette-Guérin) baktérií, má tendenciu brzdiť alebo úplne potláčať imunomodulačný účinok BCG vakcíny.

Súbežné užívanie etambutolu s izoniazidom môže zvýšiť potenciálnu neurotoxicitu, ako je optická a periférna neuritída.

Súčasné podávanie solí hliníka znižuje vstrebávanie etambutolu.

Kombinácia liek – príjem potravy

Jedlo neovplyvňuje absorpciu etambutolu.

Modifikácia laboratórnych testov

U pacientov užívajúcich etambutol môže byť zvýšená plazmatická hladina kyseliny močovej pravdepodobne v dôsledku zníženia renálneho klírensu kyseliny močovej.

U pacientov užívajúcich etambutol sa môže vyskytnúť prechodné zvýšenie pečenevých testov. Keďže tento liek sa zvyčajne podáva v kombinácii s inými liekmi, tieto zmeny môžu súvisieť so súbežne podávanými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali teratogénny účinok etambutólium-dichloridu.

Etambutol prechádza placentou, čo spôsobuje fetálnu plazmatickú koncentráciu predstavujúcu približne 30 % plazmatickej koncentrácie etambutolu u matky.

Nemožno vylúčiť riziko teratogenity u ľudí.

Účinok kombinácie etambutolu s inými antituberkulotikami na plod nie je známy. Aj keď podávanie tohto lieku tehotným ženám nevyvolalo detegovateľný účinok na plod, je potrebné dôkladne zvážiť možný teratogénny účinok lieku oproti prínosu liečby.

Preto sa má etambutólium-dichlorid používať u tehotných žien alebo u žien vo fertilnom veku iba vtedy, ak potenciálny prínos pre matku preváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Existuje len veľmi málo informácií o používaní etambutolu počas dojčenia. Limitované údaje naznačujú, že dávky u matiek do 15 mg/kg denne vedú k nízkym hladinám v mlieku, čo by pravdepodobne nemalo byť príčinou klinicky významných vedľajších účinkov u dojčených detí.

Keďže však stále existuje veľa nejasností, etambutol sa môže používať u dojčiacich žien iba v nevyhnutných prípadoch a dieťa má byť starostlivo pozorované pre akékoľvek nezvyčajné reakcie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sural 400 mg nemá žiaden alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, čo sa nevzťahuje na osoby s významnou poruchou zraku, ktorým má byť odporúčané, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti sa obvykle neobjavujú žiadne nežiaduce účinky.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov).

Tabuľka vedľajších účinkov

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému					Leukopénia.
Poruchy metabolizmu a výživy	50 % zníženie renálneho klírensu urátov.				Hyperurikémia, akútny záchvat dny u pacientov s dnou alebo s poruchou funkcie obličiek.
Psychické poruchy					Zmätenosť, dezorientácia, halucinácie.
Poruchy nervového systému					Bolesti hlavy, periférna neuritída, závrat.
Poruchy oka		Optická neuritída so zníženou zrakovou ostrosťou, zúžením zorného poľa, centrálnym alebo periférnym skotómom a červeno-zelenou farbosleposťou* (pozri časť 4.4).		Retinálna hemorágia.	
Poruchy gastrointestinálneho traktu					Kovová chuť, nauzea, vracanie,

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov)
					anorexia, bolesť brušnej dutiny.
Poruchy pečene a žlčových ciest					Malátnosť, žltáčka alebo prechodná porucha funkcie pečene.
Poruchy kože a podkožného tkaniva					Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovým i príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4), alergické reakcie vrátane kožných vyrážok, pruritus.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Bolesť kĺbov.	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Paradoxná lieková reakcia (recidíva alebo výskyt nových príznakov tuberkulózy, telesných a rádiologických príznakov u pacienta, u ktorého sa predtým preukázalo zlepšenie pri vhodnej liečbe antituberkulotikami, sa nazýva paradoxná reakcia, ktorá je diagnostikovaná po vylúčení pacientovho nedostatočného dodržiavania			Horúčka.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov)
		liečby, liekovej rezistencie, vedľajších účinkov liečby antituberkulotikami, sekundárnych bakteriálnych/mykotických infekcií**.			

* Najdôležitejší nežiaduci účinok etambutolu je retrobulbárna optická neuritída so zníženou zrakovou ostrosťou, zúžením zorného poľa, centrálnym alebo periférnym skotómom a červeno-zelenou farbosleposťou. Postihnuté môže byť jedno alebo obe oči. Stupeň očného poškodenia závisí od dávky a doby trvania liečby a môže byť spojený s progresívnou depléciou zinku v oku. Tieto komplikácie sa môžu prejaviť niekoľko mesiacov po začatí liečby. Poruchy videnia sa obvykle upravujú po niekoľkých týždňoch či mesiacoch, v ojedinelých prípadoch sa zlepšenie dostaví po jednom alebo niekoľkých rokoch, alebo môžu poruchy pretrvávajúť (pozri časť 4.4).

** Výskyt paradoxnej liekovej reakcie: nižšia frekvencia je hlásená ako 9,2 % (53/573) (údaje medzi októbrom 2007 a marcom 2010) a vyššia frekvencia je hlásená ako 25 % (19/76) (údaje medzi rokmi 2000 a 2010).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Akútne prejavy predávkovania môžu zahŕňať bolesti brušnej dutiny, horúčku, duševnú zmätenosť, nauzeu, zrakové halucinácie a optickú neuropatiu. Hlásené predávkovania sa často vyskytovali pri súbežnom používaní iných antituberkulotík, ako napr. izoniazidu alebo rifampicínu. Akútne predávkovanie zahŕňajúce etambutol aj izoniazid môže viesť k synergickej neurotoxicite.

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať: štandardné opatrenia na elimináciu požitých liekov výplachom žalúdka, symptomatická liečba a monitorovanie.

Koncentrácia v krvi sa znižuje hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antituberkulotiká a antileprotiká, iné antituberkulotiká.

ATC kód: J04AK02

Mechanizmus účinku

Etambutol je syntetický bakteriostatický antimykobakteriálny liek. Jeho mechanizmus účinku nie je úplne známy. Difunduje do mykobaktérií a potláča ich multiplikáciu interferenciou s kyselinou ribonukleovou. Je špecificky účinný proti aktívne rastúcim mikroorganizmom kmeňa *Mycobacterium* ako *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* s MIC v rozmedzí 0,5 až 8 mikrogramov/ml,

ale vykazujú malú sterilizačnú aktivitu. Je tiež účinný proti atypickým mykobaktériám vrátane *M. kansasii*. Účinok proti iným mikroorganizmom nebol publikovaný. Etambutol je účinný proti mikroorganizmom spôsobujúcim tuberkulózu rezistentným na iné antituberkulotiká. Etambutol sa nepoužíva v monoterapii. Pridáva sa ku kombinovanej liečbe u pacientov so známou alebo suspektnou rezistenciou na izoniazid. Nebola zistená skrížená rezistencia. Primárna rezistencia na etambutol je v rozvinutých krajinách zriedkavá, ale ak sa etambutol podáva v monoterapii, rezistentné kmene rýchlo vznikajú.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Asi 80% perorálnej dávky etambutolu sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu a zvyšok sa vylúči stolicou v nezmenenej forme. Absorpcia nie je výrazne ovplyvnená jedlom.

Distribúcia

Po podaní dávky 25 mg/kg telesnej hmotnosti sa dosahuje maximálna koncentrácia v sére do 5 mikrogramov/ml do dvoch až štyroch hodín po podaní. Ak sa podáva liek denne dlhší čas, pri rovnakej dávke sú hladiny v sére podobné.

Hladina etambutolu v sére klesá na nedetegovateľnú hodnotu do 24 hodín po poslednej dávke, s výnimkou niektorých pacientov s poruchou renálnej funkcie.

Etambutol sa distribuuje do väčšiny tkanív, vrátane pľúc, obličiek a erytrocytov.

Vnútrobunková koncentrácia v erytrocytoch dosahuje koncentráciu približne dvojnásobne vyššiu ako v plazme a poskytuje tak zásobu na 24 hodín. Neprechádza do likvoru cez neporušenú hematoencefalickú bariéru, ale 10 až 50% môže prechádzať do likvoru cez hematoencefalickú bariéru u pacientov s TBC meningitídou.

Etambutol prechádza cez placentu, fetálna plazmatická koncentrácia je asi 30% koncentrácie etambutolu u matky. Vylučuje sa do materského mlieka v koncentrácii približne rovnakej ako je plazmatická koncentrácia liečiva u matky.

Väzba etambutolu na plazmatické proteíny je nízka (20-30 %).

Biotransformácia

Etambutol sa čiastočne metabolizuje v pečeni na aldehydy a deriváty kyseliny dikarboxylovej, ktoré sú inaktívne.

Eliminácia

Eliminačný polčas po perorálnom podaní je asi 3-4 hodiny ale u pacientov s poruchou renálnej funkcie do 8 hodín.

Nezmenený liek a jeho metabolity sa vylučujú močom glomerulárnou filtráciou a tubulárnou exkréciou. Asi 80% dávky sa objaví v moči do 24 hodín v nezmenenej forme a 8 až 15 % ako inaktívny metabolit.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný oxid kremičitý bezvodý
mastenec
povidón

kyselina stearová
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polypropylénový obal s poistným uzáverom, s PE vreckom na tablety.

Obsah balenia: 100 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEL ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0002/74-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. marca 1974

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. novembra 2007

10. DÁTUM REVÍZE TEXTU

06/2023