

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metopirone 250 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka přípravku Metopirone obsahuje metyraponum 250 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 0,71 mg sodné soli ethylparabenu a 0,35 mg sodné soli propylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky.

Bílá až žlutobílá, podlouhlá, neprůhledná, měkká želatinová tobolka s „HRA“ vytištěným červeným inkoustem na jedné straně a se slabě nažloutlým, viskózním až rosolovitým obsahem.

Velikost tobolky: délka 18,5 mm, průměr 7,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Jako diagnostický test insuficience ACTH a při diferenciální diagnostice ACTH-dependentního Cushingova syndromu.

K léčbě pacientů s endogenním Cushingovým syndromem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Diagnostické použití

(i) Krátký test s jedinou dávkou – diagnostika insuficience ACTH

Lze provádět ambulantně. V tomto testu jsou po jediné dávce přípravku Metopirone stanoveny plazmatické hladiny 11-deoxykortizolu a/nebo ACTH. Pacient o půlnoci dostane 30 mg/kg (maximálně 3 g přípravku Metopirone) společně s jogurtem nebo mlékem, aby se předešlo nevolnosti a zvracení.

Pediatrická populace:

U dětí je doporučována stejná dávka jako u dospělých.

Krevní vzorek pro analýzu se odebere časně ráno (kolem 7:30–8:00). Plazmu je potřeba co nejdříve zmrazit. Pacient poté dostane profylaktickou dávku 50 mg kortizonu acetátu.

Vyhodnocení:

Normální hodnoty budou záviset na metodě použité ke stanovení hladin ACTH a 11-deoxykortizolu. Intaktní zásoby ACTH jsou obecně indikovány nárůstem plazmatického ACTH na nejméně 44 pmol/l (200 ng/l) nebo nárůstem 11-deoxykortizolu na více než 0,2 μ mol/l (70 μ g/l). Pacienty s podezřením na nedostatečnost kůry nadledvin je nutné preventivně hospitalizovat přes noc.

(ii) Test s více dávkami – diagnostika insuficience ACTH a diferenciální diagnostika adrenokortikální hyperfunkce při Cushingově syndromu

Pacienta je nutné hospitalizovat. V tomto testu se měří hladiny steroidů v moči. První den, 24 hodin před testem, se změří počáteční hodnoty. Druhý den se každé 4 hodiny po dobu 24 hodin podává 500–750 mg přípravku Metopirone, celková dávka je tedy 3,0–4,5 g. Účinek se vyhodnocuje ze dvou vzorků moči odebraných 24 hodin po sobě. Maximálního účinku přípravku Metopirone na hladinu steroidů v moči by mělo být dosaženo v příštích 24 hodinách.

Pediatrická populace:

Doporučení týkající se dávkování u dětí jsou podložena pouze omezenými údaji. U dětí by dávka měla být 15 mg/kg tělesné hmotnosti, přičemž minimální dávka je 250 mg každé 4 hodiny po dobu 6 dávek.

V zájmu prevence nevolnosti a zvracení se doporučuje, aby pacienti užívali tobolky s mlékem nebo po jídle.

Vyhodnocení:

Deficience ACTH:

Pokud přední lalok hypofýzy funguje normálně, přípravek Metopirone způsobí znatelný nárůst hladiny 17-hydroxykortikosteroidů (17-OHCS) nebo 17-ketogenních steroidů (17-KGS) v moči (minimálně na dvojnásobek počáteční hodnoty). Absence odpovědi poukazuje na sekundární nedostatečnost kůry nadledvin.

Cushingův syndrom:

Přílišný nárůst hladiny 17-OHCS nebo 17-KGS v moči po podání přípravku Metopirone indikuje nadměrnou produkci ACTH, která způsobuje adrenokortikální hyperplazii (Cushingův syndrom). Takový nárůst svědčí o tom, že se v těle pacienta nenachází žádný adrenokortikální karcinom autonomně produkující kortizol.

Terapeutické použití

Dospělí

Při léčbě Cushingova syndromu se může počáteční dávka metyraponu nacházet mezi 250 až 1 500 mg/den v závislosti na závažnosti hyperkortizolismu a příčině Cushingova syndromu.

Zahajovací dávka metyraponu může být 750 mg/den u pacientů se středně závažným Cushingovým syndromem. U pacientů se závažným Cushingovým syndromem může být zahajovací dávka vyšší – až 1 500 mg/den. Nižší zahajovací dávky lze použít v případě slabší formy Cushingovy choroby nebo adrenálního adenomu nebo hyperplazie. Dávkování metyraponu se upraví dle potřeby jednotlivých pacientů a v závislosti na jejich snášenlivosti.

Běžná udržovací dávka leží mezi 500 a 6000 mg/den. Dávku je třeba podat ve třech nebo čtyřech samostatných dávkách.

Denní dávku je třeba po několika dnech upravit s cílem snížit průměrnou hladinu kortizolu v plazmě/séru a/nebo hladinu volného kortizolu v moči po 24 hodinách na normální cílovou hladinu nebo až do dosažení maximální tolerované dávky metyraponu. Průměrné hladiny kortizolu v séru/plazmě se vypočítají z průměru 5 až 6 vzorků plazmy/séra získaných v průběhu dne nebo z hladiny kortizolu naměřené těsně před ranní dávkou. Je nezbytné jednou týdně monitorovat hladiny kortizolu v plazmě/séru a/nebo hladiny volného kortizolu v moči po 24 hodinách, aby bylo možné dávku v případě potřeby dále upravovat. Období pro úpravu trvá obvykle 1 až 4 týdny. Jakmile se hladiny kortizolu přiblíží optimálním hladinám, stačí monitorování provádět v delších intervalech (obecně jednou měsíčně nebo jednou za 2 měsíce).

Kompletní blokádu kortizolu metyraponem lze doprovodit substituční léčbou fyziologickými kortikosteroidy (režim „block-and-replace“). Tuto léčbu je dobré zahájit, jakmile je hladina kortizolu v séru nebo moči v normálním rozmezí a dávky metyraponu se zvyšují až do dosažení úplné suprese sekrece kortizolu. V případě rychlého navýšení dávky nebo u pacientů s cyklickým Cushingovým syndromem lze přidat substituční léčbu fyziologickými kortikosteroidy.

Zvláštní populace

Pediatrická populace:

Doporučení týkající se dávkování u dětí jsou podložena pouze omezenými údaji. Případové studie ukázaly, že při použití k léčbě u dětí s Cushingovým syndromem neexistují žádná konkrétní doporučení týkající se dávky. Dávku je třeba upravit individuálně pro každého pacienta s ohledem na jeho hladiny kortizolu a snášenlivost.

Starší populace:

Dávkování je stejné jako u dospělých. Co se týče používání metyraponu u starších osob (≥ 65 let), existují jen omezené údaje. Klinické důkazy naznačují, že na žádnou z indikací se nevztahují žádná zvláštní doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Tobolky se užívají s mlékem nebo po jídle, aby se minimalizovala nevolnost a zvracení, jež by mohly vést ke ztíženému vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Manifestovaná primární nedostatečnost kůry nadledvin.
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diagnostické použití

Diagnostický test metyraponem se smí provádět pouze v nemocničních střediscích.

Pacienti se sníženou sekreční kapacitou nadledvin a závažným hypopituitarismem

Před použitím přípravku Metopirone k provedení testu je třeba prokázat schopnost kůry nadledvin reagovat na exogenní ACTH, jelikož přípravek Metopirone může vyvolávat akutní nedostatečnost nadledvin u pacientů se sníženou sekreční kapacitou nadledvin a u pacientů s globální hypofyzární nedostatečností. Test se má provádět v nemocnici a za pečlivého sledování pacienta v případě podezření na nedostatečnost kůry nadledvin.

Snížená funkce jater

Pacienti s cirhózou jater často vykazují zpožděnou reakci na přípravek Metopirone kvůli poškození jater, které prodlužuje průměrný poločas eliminace kortizolu z plazmy.

Pacienti s hypotyreózou nebo užívající léky s vlivem na osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny

V případech hypofunkce štítné žlázy se mohou hladiny steroidů v moči v reakci na přípravek Metopirone zvyšovat velmi pomalu, nebo vůbec. Před provedením testu s přípravkem Metopirone je třeba vysadit léky, které mají vliv na funkci hypofýzy nebo kůry nadledvin (viz bod 4.5). Pokud je funkce kůry nadledvin nebo předního laloku hypofýzy narušena více, než jak ukazují výsledky testu, může přípravek Metopirone vyvolat přechodnou nedostatečnost kůry nadledvin. To lze rychle napravit podáním vhodné dávky kortikosteroidů.

Terapeutické použití

Hypokortizolismus

Tento přípravek se smí používat pouze pod dohledem odborníka, který má k dispozici příslušná zařízení pro monitorování klinických a biochemických odpovědí. Léčba přípravkem Metopirone způsobuje rychlý pokles hladiny cirkulujícího kortizolu a může vyvolat hypokortizolismus/hypoadrenalismus. Proto je nezbytné pacienta monitorovat a poučit jej, jak rozpoznat známky a příznaky spojené s hypokortizolismem (např. slabost, únava, anorexie, nevolnost, zvracení, hypotenze, hyperkalemie, hyponatremie, hypoglykemie). Jestliže je hypokortizolismus zdokumentován, může být zapotřebí přistoupit k dočasné substituční léčbě exogenními steroidy (glukokortikoidy) a/nebo snížit dávku nebo přerušit podávání přípravku Metopirone.

Metody testování

Aby bylo možné dávku metyraponu přesně upravovat, doporučuje se k měření hladiny kortizolu v plazmě/séru a moči použít spolehlivou metodu, která nevykazuje zkříženou reaktivitu s prekurzory steroidů, jako je např. specifická imunoanalýza nebo metoda LC-MS/MS (kapalinová chromatografie – hmotnostní spektrometrie).

Pacienti se závažným Cushingovým syndromem

U závažného Cushingova syndromu je známo, že zvyšuje riziko oportunních infekcí, např. pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*, kvůli imunosupresi a protizánětlivému účinku hyperkortizolismu. Obecně platí, že u takových pacientů se s infekcí musí počítat a je nutná pečlivá léčba. Může být zvaženo zahájení vhodné profylaktické léčby.

Hypertenze

Dlouhodobá léčba přípravkem Metopirone může způsobovat hypertenzi v důsledku nadměrné sekrece deoxykortikosteronu.

Hypokalemie

U pacientů s Cushingovým syndromem a během léčby přípravkem Metopirone se může vyskytnout hypokalemie. Hladiny draslíku mají být zkontrolovány před zahájením léčby a pravidelně monitorovány během léčby. Jakákoli hypokalemie před podáním přípravku Metopirone a/nebo během léčby má být upravena.

Prodloužený QTc interval

V klinické studii provedené u pacientů s Cushingovým syndromem léčených metyraponem (PROMPT, prospektivní jednoramenná, otevřená studie, 50 pacientů zařazených do sledovaných údajů o bezpečnosti)

měli tři pacienti asymptomatické prodloužení intervalu QTcF nad 60 ms. U žádného pacienta nedošlo k prodloužení intervalu QTcF nad 480 ms.

Metirapon má být používán s opatrností u pacientů s příslušnými již existujícími srdečními chorobami a/nebo poruchami elektrolytů. Pokud se během léčby přípravkem Metopirone vyskytnou známky srdeční arytmie, doporučuje se monitorování EKG a elektrolytů.

Pomocné látky

Přítomnost pomocných látek sodné soli ethylparabenu (E 215) a sodné soli propylparabenu (E 217) může vyvolávat alergické reakce, které mohou mít opožděný nástup.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakční potenciál metiraponu je zčásti neznámý. Při zahajování nebo ukončování léčby jinými léčivými přípravky se proto doporučuje opatrnost. Pokud jsou zaznamenány změny v účincích a/nebo bezpečnostním profilu metiraponu nebo konkomitantně podávaného léku, je vyžadována vhodná lékařská reakce.

Pozorované interakce

Při použití přípravku jako diagnostické pomůcky: Antikonvulziva (např. fenytoin, barbituráty), antidepresiva a neuroleptika (např. amitriptylin, chlorpromazin, alprazolam), hormony, které ovlivňují hypotalamo-hypofyzární soustavu, kortikosteroidy, antithyreoidální látky a cyproheptadin mohou mít vliv na výsledky testu s přípravkem Metopirone.

Pokud tyto léky nelze vysadit, je na místě znovu zhodnotit, zda je test s přípravkem Metopirone skutečně potřeba.

Očekávané interakce

Přípravek Metopirone může u člověka zesilovat toxicitu paracetamolu (acetaminofenu).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání metiraponu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání přípravku Metopirone se v těhotenství nedoporučuje, pokud se používá jako diagnostický test nebo k léčbě endogenního Cushingova syndromu, pokud potenciální přínos nepřevažuje nad riziky (v takovém případě je nutné monitorovat krevní tlak a hypertenzi vhodně řešit, aby se předešlo komplikacím jako je preeklampsie), a u žen schopných otěhotnět, které nepoužívají antikoncepci.

Transplacentární průchod metiraponu byl prokázán u zvířat a člověka. Pokud je proto během těhotenství potřeba Metopirone užívat, mají být u novorozence monitorovány hladiny kortizolu a elektrolytů při narození a během následujícího týdne nebo do úpravy hodnot, aby bylo možné sledovat potenciální riziko nedostatečnosti nadledvin (vzácné případy přechodně nízké hladiny kortizolu byly hlášeny u novorozenců vystavených *in utero*). Může být nutná substituce glukokortikoidů.

Kojení

Informace o vylučování metiraponu do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Metopirone přerušeno.

Fertilita

Účinek metiraponu na lidskou fertilitu nebyl v klinických studiích zkoumán. U zvířat má metirapon

prokazatelné nežádoucí účinky na spermatogenezi a vývoj ovariálního folikulu, žádné formální studie fertility však nebyly provedeny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Metopirone má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jelikož může přípravek Metopirone vyvolávat závrat' a sedaci, pacienti nesmí řídit ani obsluhovat stroje, dokud tyto účinky nepominou.

4.8 Nežádoucí účinky

Údaje vztahující se k bezpečnosti byly získány ze spontánních hlášení, z publikované literatury a ze studie PROMPT (prospektivní jednoramenná, otevřená studie, 50 pacientů zařazených do sledovaných údajů o bezpečnosti). Nežádoucí účinky léčivého přípravku ([Tabulka 1](#)) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a preferovaných termínů v databázi MedDRA za použití těchto definic: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky léčivého přípravku

Třídy orgánových systémů	Frekvence / Preferovaný termín		
	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie, anémie, trombocytopenie
Endokrinní poruchy	Nedostatečnost nadledvin*		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu*	Hypokalemie	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy* Závrat'*	Sedace	
Cévní poruchy	Hypertenze	Hypotenze*	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea* Bolest břicha* Průjem	Zvracení*	
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hladin jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, svědění a kopřivky	Hirsutismus** Akné	Alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Myalgie	
Infekce a infestace			Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenické stavy Periferní edém		
---	-----------------------------------	--	--

* Hlavně během titračního období/zvýšení dávky

** Hlášené případy se vyskytly ve studii PROMPT po léčbě trvající 12 až 36 týdnů

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

Známky a příznaky: Klinický obraz akutní otravy přípravkem Metopirone je charakterizován gastrointestinálními příznaky a akutní nedostatečností kůry nadledvin.

Laboratorní nálezy: hyponatremie, hypochloremie a hyperkalemie. U pacientů léčených inzulinem nebo perorálními antidiabetiky mohou být známky a příznaky akutní otravy přípravkem Metopirone zesílené nebo mohou mít jiný projev.

Léčba: Neexistuje žádné specifické antidotum. V případě předávkování metyraponem je nezbytná okamžitá léčba, pacienti musí být ihned převezeni do nemocnice a musí jim být poskytnuta okamžitá lékařská pomoc. Pokud od užití nadměrné dávky neuplynula více než 1 hodina, je možné zvážit léčbu aktivním uhlím. Kromě obecných opatření je třeba ihned podat velkou dávku hydrokortizonu společně s i.v. fyziologickým roztokem a glukózou. Tento zákrok opakujte podle potřeby a s ohledem na klinický stav pacienta. Po dobu několika dní poté monitorujte krevní tlak a rovnováhu tekutin a elektrolytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická látka, test na funkci hypofýzy, ATC kód: V04CD01

Přípravek Metopirone působí tak, že inhibuje syntézu adrenokortikosteroidů. Inhibicí reakce 11 β -hydroxylace v kůře nadledvin se snižuje produkce kortizolu a kortikosteronu. Odstranění silného inhibičního zpětnovazebného mechanismu vykonávaného kortizolem vede k nárůstu produkce adrenokortikotropního hormonu (ACTH) v hypofýze. Setrvalou bloádou enzymatických kroků, které vedou k tvorbě kortizolu a kortikosteronu, dochází v kůře nadledvin ke znatelnému nárůstu v sekreci jejich nejbližších prekurzorů, 11-deoxykortizolu a deoxykortikosteronu, které jsou slabými supresory uvolňování ACTH, a k odpovídajícímu nárůstu v koncentracích těchto steroidů v plazmě a jejich metabolitů v moči. Tyto metabolity lze snadno stanovit měřením 17-hydroxykortikosteroidů (17-OHCS) nebo 17-ketogenních steroidů (17-KGS) v moči. Přípravek Metopirone se na základě těchto vlastností používá jako diagnostický test, při kterém se měří hladiny 11-deoxykortizolu v plazmě a 17-OHCS v moči, které slouží jako ukazatel citlivosti hypofyzárního ACTH. Přípravek Metopirone může také potlačovat biosyntézu aldosteronu, což povede k mírné natriuríze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Metirapon se po perorálním podání rychle vstřebává a eliminuje z plazmy.

Absorpce

Maximálních koncentrací v plazmě se většinou dosáhne jednu hodinu po perorálním podání.

Distribuce

Po podání 750 mg je maximální koncentrace v plazmě 3,7 µg/ml a po 4 hodinách od podání klesne na 0,5 µg/ml.

Biotransformace

Metirapol, což je redukovaná forma metiraponu, je hlavním aktivním metabolitem. Osm hodin po perorálním podání jednorázové dávky je poměr metiraponu v plazmě 1 : 1,5. Eliminace metirapolu z plazmy trvá přibližně dvakrát déle než eliminace metiraponu.

Eliminace

Poločas eliminace metiraponu z plazmy je přibližně 2 hodiny od perorálního podání. Sedmdesát dvě hodiny od první denní dávky 4,5 g přípravku Metopirone (750 mg každé 4 hodiny) bylo 5,3 % celkové dávky vyloučeno močí ve formě metiraponu (9,2 % ve volné formě a 90,8 % jako konjugát s kyselinou glukuronovou) a 38,5 % ve formě metirapolu, což je hlavní aktivní metabolit, (8,1 % ve volné formě a 91,9 % jako konjugát s kyselinou glukuronovou).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje o přípravku Metopirone (metirapon) získané na základě konvenčních studií toxicity po jednoduchém a opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Metirapon neměl mutagenní ani genotoxické účinky při testech v systémech *in vitro* ani *in vivo*. Reprodukční studie na zvířatech, které by byly dostatečné k vyhodnocení teratogenity a postnatálního vývoje, nebyly u přípravku Metopirone provedeny. Metirapon u samců hlodavců, psů a mimolidských primátů inhibuje syntézu testosteronu a u potkanů má vliv na steroidogenezi v ovariálních granulózních a thekálních buňkách. Tyto účinky se neprojeví u zvířat, kterým byl souběžně podáván metirapon a kortikosteron, a byly tudíž vysvětleny inhibicí syntézy kortikosteronu metiraponem. Při podávání metiraponu samcům psů a hulmanů po dobu 40, resp. 30 dní docházelo ke znatelnému poklesu v počtu spermatogonií, spermatocytů a spermatozoí. Mláďata myši (ve stáří 30 dní), kterým byl metirapon podáván po dobu 21 dní, vykazovala nedostatečně vyvinuté dělohy a atretické terciární folikuly ve vaječnících. Význam těchto nálezů pro pacienty s Cushingovým syndromem není v současnosti znám. Ve studii na králících metirapon procházel placentou. V současnosti nejsou k dispozici žádné neklinické studie, které by byly provedeny s cílem prozkoumat karcinogenní potenciál přípravku Metopirone.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethylvanilin

Želatina

Glycerol

Makrogol 400

Makrogol 4000

Methoxyacetofenon

Sodná sůl ethylparabenu (E 215)

Sodná sůl propylparabenu (E 217)

Oxid titaničitý (E 171)

Čištěná voda

Červený inkoust:

Kyselina karmínová (E 120)
Hexahydrát chloridu hlinitého
Hydroxid sodný
Hypromelóza
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.
Po otevření: 2 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z HDPE (polyethylen s vysokou hustotou) se šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, obsahující 50 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 8. 2025
Esteve RD France SAS
25 Boulevard Romain Rolland
92120 Montrouge
Francie

Od 1. 9. 2025
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

48/164/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 11. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 6. 2025