

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZOMACTON 4 mg
Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Somatropinum*4 mg
(1,3 mg/ml nebo 3,3 mg/ml po naředění)

* Připravený rekombinantní DNA technologií produkovaný *Escherichia coli*
Celkové množství v lahvičce zahrnuje přebytek, aby bylo možné odebrat předepsané množství.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

Zomacton je bílý až špinavě bílý lyofilizovaný prášek.
Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zomacton je určen pro dlouhodobou léčbu dětí:

- s poruchou růstu v důsledku neodpovídajícího výdeje růstového hormonu
- u dívek s Turnerovým syndromem.

U dospělých je určen k léčbě nedostatku růstového hormonu :

- při nedostatku zjištěném již v dětství. V tomto případě by měl být pacient znovu vyšetřen a deficit růstového hormonu by měl být potvrzen dvěma různými dynamickými stimulačními testy.
- při nedostatku růstového hormonu vzniklého v dospělosti při známém hypotalamo-hypofyzárním onemocnění, kde je prokázán deficit dalšího, s onemocněním souvisejícího hormonu, kromě prolaktinu. Deficit by měl být prokázán dvěma různými dynamickými stimulačními testy, které by měly být prováděny až po zahájení adekvátní substituce v ostatních deficitních osách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování a harmonogram podávání přípravku Zomacton by měl být pro každého pacienta individuální.

Dávkování u dětí:

Všeobecně se doporučuje dávka 0,17 - 0,23 mg/kg tělesné hmotnosti (odpovídající 4,9 – 6,9 mg/m² plochy tělesného povrchu) na týden, rozdělená na 6 - 7 podkožních injekcí (to odpovídá denní injekční aplikaci 0,02 - 0,03 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 0,7 - 1,0 mg/m² plochy tělesného povrchu).

Celková týdenní dávka nemá přesáhnout 0,27 mg./kg tělesné hmotnosti nebo 8 mg/m² plochy tělesného povrchu, tj. každodenní injekční aplikaci do 0,04 mg/kg hmotnosti. Doba léčby, obvykle období několika let, bude záviset na maximálním dosažitelném léčebném úspěchu.

Při léčbě Turnerova syndromu se obvykle podává dávka 0,33 mg/kg těl. hm. (to odpovídá 9,86 mg/m² plochy tělesného povrchu) týdně, rozdělená do 6 - 7 denních podkožních injekcí (to odpovídá denní injekční aplikaci 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 1,40-1,63 mg/m² plochy tělesného povrchu).

Dávkování u dospělých:

Počáteční dávka by měla být co nejnižší. Doporučovaná počáteční dávka je 0,042 mg/kg/týden (odpovídá 1,26 mg/ m² plochy tělesného povrchu/týden). Tuto dávku je možné postupně zvyšovat, neměla by však být překročena dávka 0,084 mg/kg/týden (to odpovídá 2,25 mg / m² plochy tělesného povrchu/týden).

Vodítkem pro stanovení optimální dávky by měl být případný výskyt nežádoucích účinků a hladina IGF-1 v krevním séru (růstový faktor podobný inzulinu). Pacient by měl užívat nejnižší účinnou dávku, která se obvykle snižuje s věkem.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Zomacton se nesmí podávat novorozencům a nedonošeným dětem, protože rozpouštědlo obsahuje benzylalkohol.

Hypersensitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku.

Jakékoli známky přítomnosti aktivních maligních nádorů. Intrakraniální neoplasie musí být neaktivní a před zahájením terapie by měla být ukončena protinádorová léčba.

Somatropin by neměl být používán k urychlení růstu u dětí s uzavřenými epifýzami

Somatropinem by neměli být léčeni pacienti s akutním závažným onemocněním způsobeným komplikacemi po otevřených operacích srdce a břicha, vícečetnými poraněními při nehodě, pacienti s akutním respiračním selháním nebo podobnými stavy.

U dětí s chronickým selháním ledvin je třeba léčbu somatropinem přerušit v době transplantace ledvin.

Těhotenství a laktace (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zomacton může způsobit toxickou reakci a anafylaktickou reakci u kojenců a dětí do 3 let věku, protože rozpouštědlo obsahuje benzyl alkohol. Přípravek Zomacton se nesmí podávat novorozencům a nedonošeným dětem.

Zomacton není indikován pro dlouhodobou léčbu pediatrických pacientů s nedostatečným vzrůstem, který je podmíněn geneticky potvrzeným syndromem Prader - Willi, pokud u nich nebyla stanovena diagnóza nedostatku růstového hormonu. Byla publikována sdělení o výskytu spánkové apnoe a náhlého úmrtí po zahájení terapie růstovým hormonem u pediatrických pacientů se syndromem Prader - Willi, kteří měli jeden nebo více následujících rizikových faktorů: extrémní obezita, anamnéza obstrukce horních dýchacích cest nebo spánkové apnoe, nebo nezjištěné respirační infekce.

Byly hlášeny vzácné případy nitrolební hypertenze. V případě silné nebo opakované bolesti hlavy, problémů s viděním a nausey/zvracení se doporučuje provést vyšetření očního pozadí k posouzení možného edému papily. Pokud je potvrzena přítomnost edému papily, je nutno zvážit možnost onemocnění nezhooubnou nitrolební hypertenzí, a pokud se potvrdí, je třeba léčení růstovým hormonem ukončit (viz též bod 4.8). V současné době není dostatek údajů, které by napomohly v klinickém rozhodování u pacientů, u nichž intrakraniální hypertenze ustoupila. Pokud se léčba růstovým hormonem obnoví, je třeba pečlivě monitorovat symptomy intrakraniální hypertenze.

Leukémie byla hlášena u malého počtu pacientů s deficitem růstového hormonu léčených somatropinem právě tak jako u neléčených pacientů. Nejsou však žádné důkazy o tom, že by se u pacientů, kteří dostávají růstový hormon, zvyšovala incidence leukémie, pokud nemají jiné predisponující faktory (vzniku leukémie).

Je možné, podobně jako u všech přípravků obsahujících somatropin, že u malého procenta pacientů dojde k rozvoji protilátek proti somatropinu. Vazebná schopnost těchto protilátek je malá, a tyto protilátky nemají žádný vliv na rychlost růstu. U všech pacientů, kteří neodpovídají na terapii, by mělo být provedeno vyšetření na protilátky proti somatropinu.

Růstový hormon urychluje extratyroidální konverzi T4 na T3 a může odhalit latentní hypotyreózu. Z tohoto důvodu je třeba u všech pacientů monitorovat funkci štítné žlázy. U pacientů s hypopituitarismem je při probíhající terapii somatropinem nutno provádět pečlivé monitorování standardní substituční terapie.

Vzhledem k tomu, že somatropin může snížit citlivost na insulin, měli by pacienti být monitorováni, aby byly zjištěny případné známky glukózové intolerance. U pacientů s diabetes mellitus může být po zahájení terapie přípravkem obsahujícím somatropin nutné upravit dávku insulinu. U pacientů s diabetem nebo glukózovou intolerancí by mělo být v průběhu terapie somatropinem prováděno pečlivé monitorování. Zomacton by měl být používán se zvýšenou opatrností také u pacientů s rodinnou anamnézou predisponující k tomuto onemocnění (diabetes mellitus).

U pacientů se sekundárním deficitem růstového hormonu při intrakraniální lézi se doporučují časté kontroly stavu z hlediska progresu nebo recidivy základního onemocnění. Pokud dojde k progresi nebo recidivě léze, je nutno terapii přípravkem Zomacton přerušit.

U pacientů léčených v minulosti na maligní onemocnění se doporučuje sledovat znaky a příznaky relapsu maligního onemocnění.

U některých dětí se během rychlého růstu může objevit skolióza. V průběhu léčby by měly být monitorovány příznaky skoliózy.

U pacientů s endokrinními poruchami může dojít častěji k posunu epifyzy stehenní kosti. Pacienti léčení přípravkem Zomacton, kteří začnou kulhat nebo mají bolesti v kyčli nebo v koleni, by měli být vyšetřeni lékařem.

Účinnost léčby růstovým hormonem na uzdravení byla studována na dvou vzorcích kontrolovaných placebem a zahrnujících 522 kriticky nemocné dospělé pacienty, postižené komplikacemi vedoucími k operacím srdce, břišním operacím, častým náhodným zraněním nebo k akutním respiračním poruchám.

V porovnání s pacienty užívajícími placebo byla úmrtnost vyšší (42 % oproti 19 %) u pacientů léčených růstovými hormony (v dávkách 5,3 až 8 mg/den). Na základě těchto údajů by takto postižení pacienti neměli být růstovými hormony léčeni. Jelikož nejsou k dispozici informace o léčbě akutně kriticky nemocných pacientů náhradou růstového hormonu, musí se za dané situace prospěšnost souvislé léčby poměřovat s potenciálními riziky.

U všech pacientů, u kterých dojde ke vzniku jiných nebo podobných akutního kritického stavu se musí poměřit možný přínos léčby růstovým hormonem s potenciálními riziky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné léčení glukokortikoidy inhibuje účinky přípravků obsahujících somatropin spočívající v podpoře růstu. U pacientů s nedostatkem ACTH je třeba provést pečlivou úpravu substituční terapie glukokortikoidy, aby se předešlo jakémukoliv inhibičnímu účinku na růstový hormon.

Vysoké dávky androgenů, estrogenů nebo anabolických steroidů mohou urychlit zránění kostí a potlačovat stimulaci růstu.

Protože lidský růstový hormon může vyvolat stav inzulínové rezistence, je třeba v případě nutnosti přizpůsobit dávky insulinu u pacientů, kteří zároveň dostávají Zomacton.

Údaje z interakční studie provedené u dospělých osob s deficitem růstového hormonu ukazují, že aplikace somatropinu může významně zvyšovat clearance sloučenin metabolizovaných cytochromem P450 3A4 (např. pohlavních hormonů, steroidů, kortikosteroidů, antikonvulziv, a cyklosporinu), což má za následek nižší hladinu těchto sloučenin v plazmě. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

4.6 Těhotenství a kojení

Reprodukční studie přípravků obsahujících somatropin provedené u zvířat neprokázaly zvýšené riziko nežádoucích účinků na embryo nebo plod.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití somatropinu v průběhu březosti u zvířat. (Viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti)

Přípravky obsahující somatropin proto nejsou doporučeny v průběhu těhotenství a u fertálních žen, které nepoužívají účinnou kontracepční metodu.

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie přípravků obsahujících somatropin. Není známo, zda je somatropin vylučován do lidského mateřského mléka. Při podávání přípravků obsahujících somatropin kojícím ženám je proto třeba postupovat opatrně.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá žádný vliv na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Subkutánní aplikace růstového hormonu může vést ke ztrátě tukové tkáně nebo k jejímu růstu v místě vpichu. Ve vzácných případech se u pacientů v místě vpichu objevila bolest a svědivá vyrážka.

Somatropin vede ke zvýšení tvorby protilátek přibližně u 1 % pacientů. Vazebná schopnost těchto protilátek je nízká a s jejich tvorbou nesouvisí žádné klinické změny.

<i>Vyjadřování frekvence podle MEDRA</i>	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie		
Srdeční poruchy			Tachykardie , hypertenze u dospělých	Hypertenze u dětí	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Endokrinní poruchy		Hypotyreóza			
Poruchy oka			Papiloedém, diplopie		
Gastrointestinální poruchy			Zvracení, bolest břicha, nadýmání, nausea	Průjem	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Otok a periferní otok u dospělých	Otok a periferní otok u dětí, reakce v místě vpichu, astenie	Slabost, atrofie v místě vpichu, krvácení v místě vpichu, zatvrdnutí, hypertrofie v místě vpichu		
Poruchy imunitního		Tvorba protilátek			

systemu					
Vyšetření				Abnormální hodnoty při vyšetření funkce ledvin	
Poruchy metabolismu a výživy	Střední hyperglykemie u dospělých	Poruchy glukózové tolerance u dětí	Hypoglykémie, hyperfosfatemie	Diabetes mellitus typu II	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie a myalgie u dospělých	Artralgie a myalgie u dětí Ztuhlost dolních končetin a paží	Svalová atrofie, bolest kostí, syndrom karpálního tunelu, ztuhlost končetin a paží u dětí		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Maligní nádor, nádor		Leukémie
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy a, parestézie u dospělých	Bolest hlavy, hypertonie, nespavost u dospělých	Somnolence, nystagmus	Neuropatie, zvýšený intrakraniální tlak, nespavost u dětí, parestézie u dětí	
Poruchy nervového systému			Poruchy osobnosti		
Poruchy ledvin a močových cest			Močová inkontinence, hematurie, polyurie, častější močení/polakisurie, abnormalita moče		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Výtok z genitálií, gynekomastie u dospělých		Gynekomastie u dětí
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Lipodystrofie, atrofie kůže, exfoliativní dermatitida, kopřivka, hirsutismus, hypertrofie kůže		

Protilátky proti somatotropinu: protein somatotropin může vyvolat tvorbu protilátek. V souvislosti s tímto přípravkem byla u určitého procenta léčené populace zjištěna přítomnost těchto protilátek. Jejich vazebná schopnost a jejich titry jsou však většinou nízké, a nevedou k žádným klinickým projevům. Vyšetření protilátek proti somatotropinu by mělo být provedeno v případě chybějící odpovědi na terapii somatotropinem.

Leukémie: u dětí s nedostatkem růstového hormonu, z nichž některé byly léčeny somatotropinem v rámci post-marketingové studie, byly popsány případy leukémie (velmi vzácné). Nejsou však žádné důkazy o zvýšení rizika leukémie v nepřítomnosti predisponujících faktorů.

U dětí léčených růstovým hormonem byl hlášen výskyt skluzu horní epifýzy stehenní kosti a juvenilní osteochondrózy hlavice kosti stehenní [Leggovy–Calvéovy–Perthesovy choroby]. Skluz horní epifýzy stehenní kosti se vyskytuje častěji při endokrinních poruchách a juvenilní osteochondróza hlavice kosti stehenní je častější při nízkém vzrůstu. Není však známo, zda tato dvě onemocnění jsou nebo nejsou častější v průběhu léčby somatotropinem. K podezření na jejich přítomnost by měl vést nepříjemný pocit nebo bolest v kyčli a/nebo koleni.

Další nežádoucí účinky je možno považovat za skupinový účinek (tzv. class effect), jako například hyperglykemie v důsledku snížené citlivosti na insulin, snížená koncentrace volného tyroxinu a možný rozvoj nezhoubné nitrolební hypertenze.

4.9 Předávkování

Doporučená dávka přípravku Zomacton by neměla být překračována.

Ačkoli nejsou žádné zprávy o předávkování přípravkem Zomacton, akutní předávkování může vést k počáteční hypoglykémii s následnou hyperglykemií.

Účinky dlouhodobého, opakovaného užívání přípravku Zomacton v dávkách přesahujících doporučené nejsou známy. Nicméně je možné, že takové užívání může vyvolat podobné příznaky jako při nadbytku lidského růstového hormonu (např. akromegalie).

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormony, somatotropin a analogy

ATC kód: H01AC01

Růstový hormon Zomacton je identický s lidským hypofyzárním růstovým hormonem (pit-hGH) v aminokyselinové sekvenci, délce řetězce (191 aminokyselin) a farmakokinetickém profilu. Lze u něj očekávat stejné farmakologické účinky jako u endogenního hormonu.

Kosterní systém:

Růstový hormon působí u člověka celkový proporcionalní růst dlouhých kostí. Po exogenním podávání přípravku Zomacton byl prokázán zvýšený lineární růst u dětí s potvrzeným nedostatkem pit-hGH. Měřitelný výškový přírůstek po podávání přípravku Zomacton je důsledkem působení na epifyzární šterbiny dlouhých kostí. U dětí, které mají nedostatek odpovídajícího množství pit-hGH, působí Zomacton urychlení růstu a zvýšení koncentrací IGF-1 (inzulinový růstový faktor/somatomedin - C), které jsou podobné koncentracím zjištěným po terapii pit-hGH. Také dochází k zvýšení koncentrace alkalické fosfatázy v krevním séru.

Ostatní orgány a tkáně:

V důsledku působení růstového hormonu dochází k růstu ostatních tkání úměrně celkovému zvýšení tělesné hmotnosti. Změny zahrnují: zvýšený růst pojivových tkání, kůže a vaziva; zvětšení kosterních svalů se zvětšením počtu a velikosti buněk; růst brzlíku; zvětšení jater se zvýšenou buněčnou proliferací; mírné zvětšení gonád, nadledvin a štítné žlázy.

Disproporcionalní růst kůže a plochých kostí a urychlení pohlavního dospívání nebyly v souvislosti se substituční terapií růstovým hormonem hlášeny.

Metabolismus bílkovin, uhlohydrátů a lipidů:

Růstový hormon vyvolává retenci dusíku a zvyšuje transport aminokyselin do tkání. Oba procesy zesilují syntézu bílkovin. Využití uhlohydrátů a lipogenese jsou růstovým hormonem potlačeny. Ve velkých dávkách nebo při absenci inzulínu působí růstový hormon jako diabetogenní agens.

Metabolismus minerálních látek:

V důsledku léčby růstovým hormonem dochází k retenci sodíku, draslíku a fosforu. Zvýšení ztrát vápníku ledvinami je kompenzováno zvýšením jeho absorpce ve střevech. Koncentrace vápníku v séru se u pacientů léčených přípravkem Zomacton nebo pit-hGH výrazně nemění. Po podávání přípravku Zomacton a pit-hGH bylo pozorováno zvýšení koncentrace anorganických fosfátů v séru. Hromadění těchto nerostných látek signalizuje zvýšení potřeby během tkáňové syntézy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil je obdobný jako u přirozeného hormonu.

Po aplikaci dávky 0,1 mg/kg těl. hmotnosti osmi zdravým jedincům byla maximální hladina v plazmě v hodnotě asi 64 ng/ml naměřena 6 hodin po podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita jednotlivé dávky:

Studie o toxicitě jednotlivé dávky byly prováděny na potkanech (intramuskulární aplikace 10 mg/kg), psech a opicích (intramuskulární dávka 5 mg/kg, což odpovídá 50 - 100 násobku lidské léčebné dávky). U žádného z těchto druhů nebyly zjištěny důkazy toxicity v souvislosti s léčebným přípravkem.

Toxicita opakované dávky:

Žádné známky toxicity nebyly pozorovány ve studii na potkanech, kde byly zvířatům podávány dávky 1,10 mg/kg/den po dobu 30 dnů a 0,37 mg/kg/den po dobu 90 dnů.

Reprodukční toxikologie, mutagenní a karcinogenní potenciál:

Geneticky získaný růstový hormon je identický s endogenním lidským hypofyzárním růstovým hormonem. Má stejné biologické vlastnosti a je obvykle podáván ve fyziologických dávkách. Proto nebylo považováno za nezbytné provádět tyto toxikologické studie v plném rozsahu. Nežádoucí vliv na reprodukční orgány a na průběh těhotenství a laktace je nepravděpodobný a také není třeba předpokládat žádné karcinogenní působení. Mutagenní studie neprokázaly žádné mutagenní účinky.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rozpouštědlo obsahuje benzylalkohol 9 mg/ml

Lékovka se substancí

Mannitol.

Rozpouštědlo - ampule

Chlorid sodný, voda na injekci, benzylalkohol jako konzervační činidlo.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění se může roztok uchovávat v chladničce (při teplotě 2°C – 8°C) maximálně 14 dní.

Injekční lahvičky uchovávejte ve vzpřímené poloze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (při teplotě 2°C - 8 °C), lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3

6.5 Druh obalu a velikost balení

a) lahvička s práškem - zapertlovaná lahvička z bezbarvého skla a pryžovou zátkou, Al krytem a plastickým chráničem

- b) Rozpouštědlo - ampule z bezbarvého skla
- c) Bezjehlový aplikátor ZomaJet 2 Vision nebo jehlový aplikátor Ferring Pen (není součástí balení).

Velikost balení:

1 lahvička s práškem a 1 ampule rozpouštědla
5 lahviček s práškem a 5 ampulí rozpouštědla
10 lahviček s práškem a 10 ampulí rozpouštědla

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Před použitím se Zomacton lyofilizovaný prášek musí rozpustit příslušným rozpouštědlem.

Roztok může být připraven ve dvou různých koncentracích: 3,3 mg/ml (pro použití aplikátorem ZomaJet 2 Vision, Ferring Pen nebo pro běžné injekční stříkačky) nebo 1,3 mg/ml (pouze pro injekční stříkačky)

Roztok o koncentraci 3,3 mg/ml lze připravit odebráním 1,3 ml roztoku z ampule s rozpouštědlem (balení 4 mg). K odebrání je třeba použít vhodně dělenou stříkačku. Toto množství rozpouštědla se vstříkne do lahvičky se suchým práškem Zomacton.

K získání roztoku o koncentraci 1,3 mg/ml se do lahvičky se suchým práškem přidá 3,2 ml roztoku z ampule s rozpouštědlem.

Aby se zabránilo zpěnění roztoku, musí proud rozpouštědla směřovat proti stěně lahvičky. Prášek je potom třeba rozpouštět mírnými rotačními pohyby, dokud obsah není úplně rozpuštěn a dokud nevznikne čirý bezbarvý roztok. Protože je Zomacton protein, nedoporučuje se třepání nebo prudké míchání. Pokud je po zamíchání roztok kalný nebo obsahuje částičky hmoty nesmí být použit. V případě, že se obsah zakalí po ochlazení, může se lahvička nechat ohřát na pokojovou teplotu. Pokud zůstává kalný, vyhodte nádobku i s jejím obsahem.

Aplikace:

Požadovaná dávka Zomactonu se podává bezjehlovým aplikátorem ZomaJet 2 Vision, jehlovým aplikátorem Ferring Pen nebo běžnou injekční stříkačkou. Přesný návod k použití aplikátoru je uveden v brožuře, která je k němu přiložena.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring GmbH, Wittland 11, D-24109 Kiel, Německo

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/607/96-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

9.10. 1996 /31.5. 2006

10 DATUM REVIZE TEXTU

13.10.2010