

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MOSTRAFIN
5mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje finasteridum 5 mg.
Pomocná látka(y): Jedna potahovaná tableta obsahuje 79 mg monohydrátu laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.
Potahované světle modré kulaté bikonvexní tablety o průměru 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Finasterid je indikován k léčení a kontrole benigní hyperplazie prostaty (BPH) u pacientů se zvětšenou prostatou (objem prostaty kolem cca 40 ml) s cílem:

- způsobit regresi zvětšené prostaty, zlepšit průtok moči a zmírnit symptomy související s BPH,
- snížit incidenci akutní retence moči a potřebu chirurgického výkonu včetně transuretrální resekce prostaty (TURP) a prostatektomie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Doporučená dávka je jedna 5 mg tableta denně (s jídlem nebo bez jídla). Tablety se polykají celé a nesmí být rozlomeny nebo rozdrceny (viz bod 6.6).

I když lze zmírnění symptomů pozorovat během krátké doby, může být nutná délka léčby nejméně 6 měsíců k tomu, aby bylo možno posoudit, zda bylo dosaženo příznivé odpovědi. Poté má léčba pokračovat dlouhodobě. Riziko akutní retence moči je sníženo během 4 měsíců léčby.

Použití při jaterní insuficienci

Nejsou dostupná data u pacientů s jaterní insuficiencí (viz bod 4.4).

Použití při renální insuficienci

U pacientů s různými stupni renální insuficiencí (s clearance kreatininu do 9 ml/min) není nutná úprava dávkování, protože farmakokinetické studie při renální insuficienci neprokázaly vliv na eliminaci finasteridu. Finasterid nebyl studován u hemodialyzovaných pacientů.

Použití u starších osob

Úprava dávky není nutná, přestože farmakokinetické studie prokázaly mírně snížený stupeň eliminace finasteridu u pacientů starších 70 let.

4.3 Kontraindikace

MOSTRAFIN není indikován k použití u žen nebo u dětí.

MOSTRAFIN je kontraindikován v následujících případech:

- Přecitlivělost na finasterid nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.
- Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Obecně

Pro zabránění obstrukčních komplikací je důležité, aby byli pacienti s velkým reziduálním objemem moči a/nebo výrazně zmenšeným proudem moči pečlivě sledováni. Má být zvážena možnost chirurgického zákroku.

Pacienty s velkým reziduálním objemem moči a/nebo výrazně zmenšeným proudem moči je třeba pečlivě sledovat pro možnost obstrukční uropatie.

U pacientů léčených finasteridem má být zvážena konzultace s urologem.

Před zahájením léčby finasteridem má být vyloučena obstrukce vyvolaná trilobulárním růstem prostaty.

U pacientů s jaterní insuficiencí nejsou žádné zkušenosti. Opatrnost se doporučuje u pacientů se zhoršenou funkcí jater, jelikož u těchto pacientů mohou být plazmatické hladiny finasteridu zvýšené (viz bod 4.2).

Vliv na specifický prostatický antigen (PSA) a detekci karcinomu prostaty

U pacientů s karcinomem prostaty, léčeným finasteridem, nebyl dosud prokázán žádný klinický přínos. Pacienti s BPH a zvýšenými hladinami prostatického specifického antigenu (PSA) byli sledováni v kontrolovaných klinických studiích s opakovaným stanovováním hodnot PSA a biopsiemi prostaty. Podle těchto BPH studií se nezdálo, že by finasterid měnil míru detekce karcinomu prostaty, a celková incidence karcinomu prostaty u pacientů léčených finasteridem nebo placebem se významně nelišila.

U pacientů s BPH je nutno před zahájením terapie finasteridem provést vyšetření per rectum a další vyšetření na vyloučení karcinomu prostaty. Tato vyšetření je nutné později pravidelně opakovat. Sérový PSA se také používá k detekci karcinomu prostaty. Obecně lze říci, že hladina PSA > 10 ng/ml (Hybritech) vybízí k dalšímu zhodnocení a zvážení biopsie; pro hladiny PSA mezi 4 a 10 ng/ml je doporučeno další zhodnocení stavu. U mužů s karcinomem prostaty a bez tohoto onemocnění lze pozorovat značné překrývání hodnot PSA. Proto nelze u mužů s BPH a s hodnotami PSA v normálním referenčním rozmezí, bez ohledu na léčbu finasteridem, vyloučit karcinom prostaty. Hladina PSA < 4 ng/ml nevylučuje karcinom prostaty.

Finasterid působí snížení koncentrací PSA v plazmě přibližně o 50 % u pacientů s BPH, dokonce i za přítomnosti karcinomu prostaty. Snížení sérových hladin PSA u pacientů s BPH léčených finasteridem má být vzato v úvahu při hodnocení údajů PSA a nevylučuje současný výskyt karcinomu prostaty. Snížení lze předpokládat v celém rozmezí hladin PSA, i když se u jednotlivých pacientů může lišit. Analýza hodnot PSA u více než 3 000 pacientů v 4leté, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii účinnosti a bezpečnosti (studie PLESS) finasteridu potvrdila, že u typických pacientů, léčených finasteridem po dobu 6 měsíců a déle, je nutno hodnoty PSA násobit dvěma, při srovnávání s normálními hladinami u neléčených mužů. Tato úprava zachovává senzitivitu a specifitu stanovení PSA i jeho schopnost odhalit karcinom prostaty.

Jakýkoliv přetrvávající vzestup hladiny PSA u pacientů léčených finasteridem má být pečlivě vyhodnocen, včetně zvážení nevhodnosti terapie finasteridem.

Finasterid významně nesnižuje hodnotu volného PSA (poměr volného k celkovému PSA). Tato hodnota zůstává konstantní i při podávání finasteridu. Pokud se hodnota volného PSA použije jako pomůcka k detekci karcinomu prostaty, není nutná žádná úprava.

Ovlivnění laboratorních testů

Vliv na hladinu PSA

Koncentrace PSA v séru souvisí s pacientovým věkem a objemem prostaty, přičemž objem prostaty souvisí s věkem pacienta. Když hodnotíme laboratorní hodnoty PSA, má být zvažena skutečnost, že u nemocných, léčených finasteridem, hladiny PSA všeobecně klesají. U většiny pacientů pozorujeme rychlý pokles PSA během prvního měsíce terapie, po tomto období se PSA hladiny stabilizují na nové hladině. Hladina po léčbě má přibližně poloviční hodnotu hladiny před léčbou. Proto je třeba, u typických pacientů léčených finasteridem po dobu 6 měsíců a déle, násobit hodnoty PSA, při srovnávání s normálním rozmezím u neléčených mužů, dvěma. Pro podrobnosti a klinickou interpretaci viz bod 4.4.

Karcinom prsu u mužů

U mužů léčených finasteridem byl během klinických studií a v období po uvedení přípravku na trh hlášen karcinom prsu. Lékaři mají pacienty vést k okamžitému hlášení jakýchkoli změn prsní tkáně, jako jsou bulky, bolestivost, gynekomastie nebo výtok z bradavky.

Pediatrické užití

MOSTRAFIN není indikován k užívání dětmi.
Bezpečnost a účinnost podávání dětem nebyla stanovena.

Laktosa

Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti s následujícími dědičnými problémy by neměli tento přípravek užívat: intolerance galaktosy, hereditární deficiencie laktázy nebo glukoso-galaktosová malabsorpce.

Jaterní insuficience

Vliv jaterní insuficience na farmakokinetiku finasteridu nebyl studován.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky nebyly zjištěny. Nezdá se, že by finasterid významně ovlivňoval enzymatický systém cytochromu P-450 3A4, i když je jím primárně metabolizován. Ačkoli existuje riziko, že bude finasterid ovlivňovat farmakokinetiku jiných léčivých přípravků malé, je pravděpodobné, že inhibitory a induktory cytochromu P-450 3A4 ovlivní plazmatickou koncentraci finasteridu. Nicméně na základě bezpečnostních dat pravděpodobně není zvýšení těchto inhibitorů v důsledku současného užívání finasteridu klinicky významné. U mužů byly testovány následující léčivé přípravky a nebyly u nich zjištěny žádné klinicky signifikantní interakce: propranolol, digoxin, glibenklamid, warfarin, theofylin a fenazon.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Finasterid je kontraindikován u žen, které jsou nebo mohou být těhotné (viz bod 4.3).

Tak jako jiné inhibitory 5- α -reduktázy, finasterid inhibuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron a může inhibovat vývoj zevních pohlavních orgánů plodů mužského pohlaví, pokud je podán těhotné ženě.

Expozice finasteridu – riziko pro mužský plod

Ženy těhotné nebo ve fertilním věku se nesmí dotýkat rozdrčených nebo rozlomených tablet finasteridu, protože finasterid může být absorbován kůží a následně tak ohrozit plod mužského pohlaví (viz bod 4.6). Tablety finasteridu jsou potažené filmem, který brání kontaktu s léčivou látkou, pokud tableta není rozlomená nebo rozdrčená.

Malé množství finasteridu bylo zjištěno ve spermatu mužů, kterým je podáván finasterid v dávce 5 mg/den (viz bod 5.2 a 5.3). Není známo, zda může být mužský plod ovlivněn, pokud je jeho matka vystavena expozici spermatu pacienta léčeného finasteridem. Pokud sexuální partnerky jsou nebo mohou být těhotné, doporučuje se pacientům, aby expozice partnerek spermatu byla snížena na minimum.

Kojení

MOSTRAFIN není indikován pro použití u žen. Není známo, zda je finasterid vylučován do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

MOSTRAFIN nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou impotence a pokles libida. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevují na začátku léčby a u většiny pacientů jsou i při pokračující léčbě přechodné.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny během klinických studií a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže v tabulce.

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1000$), velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$), není známo (z dostupných dat nelze určit).

Frekvence nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh nemohou být stanoveny, protože vycházejí ze spontánních hlášení.

Třída orgánového systému	Frekvence: nežádoucí účinek
Vyšetření	<i>Časté</i> : snížený objem ejakulátu
Srdeční poruchy	<i>Méně časté</i> : palpitace
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Méně časté</i> : vyrážka <i>Není známo</i> : pruritus, kopřivka
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté</i> : hypersenzitivní reakce zahrnující otok rtů a obličeje
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Není známo</i> : zvýšení jaterních enzymů
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Časté</i> : impotence <i>Méně časté</i> : poruchy ejakulace, citlivost prsů, zduření prsů <i>Není známo</i> : bolest varlat
Psychiatrické poruchy	<i>Časté</i> : pokles libida

Dále bylo hlášeno v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh: karcinom prsu u mužů (viz bod 4.4).

Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS)

MTOPS studie porovnávala finasterid 5 mg/den (n = 768), doxazosin 4 nebo 8 mg/den (n = 756), kombinaci finasteridu 5 mg/den a doxazosinu 4 nebo 8 mg/den (n = 786) a placebo (n = 737). V této studii byla bezpečnost a profil tolerability kombinované terapie obecně shodný s profily individuálních

komponent. Incidence poruch ejakulace u pacientů, kteří podstoupili kombinovanou léčbu, byla srovnatelná s monoterapiemi.

Dlouhodobé údaje

V sedmileté placebem kontrolované studii, do níž bylo zařazeno 18 882 zdravých mužů, přičemž z uvedeného počtu byly u 9 060 jedinců pro analýzu získány údaje z biopsie prostaty, byla rakovina prostaty zjištěna u 803 (18,4 %) mužů, jimž byl podáván finasterid, a u 1 147 (24,4 %) mužů, kteří užívali placebo. Ve skupině s finasteridem byla pomocí biopsie zjištěna rakovina prostaty se skóre 7-10 podle Gleasona u 280 (6,4 %) mužů oproti 237 (5,1 %) mužům v placebové skupině. Další analýzy ukázaly, že zvýšený výskyt karcinomu prostaty s vyšším skóre pozorovaný ve skupině s finasteridem lze vysvětlit zkreslením detekce díky vlivu finasteridu na objem prostaty. Z celkového počtu případů karcinomu prostaty diagnostikovaných v této studii jich přibližně 98 % bylo klasifikováno jako intrakapsulární (klinické stadium T1 nebo T2). Souvislost mezi dlouhodobým užíváním finasteridu a tumory se skóre 7-10 podle Gleasona není známa.

Laboratorní nálezy

Při hodnocení laboratorních hodnot PSA je třeba vzít v úvahu skutečnost, že u nemocných léčených finasteridem hladina PSA obvykle klesá (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Jednotlivá dávka finasteridu až 400 mg a opakované dávky až 80 mg/den po dobu 3 měsíců nevyvolaly žádné s dávkou související nežádoucí účinky.

Není doporučena žádná specifická léčba v souvislosti s předávkováním finasteridu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor testosteron – 5- α -reduktázy
ATC kód: G04CB01

Finasterid je kompetitivní inhibitor lidské 5- α -reduktázy typu II, s níž pozvolna vytváří stabilní enzymový komplex. Konverze tohoto komplexu je velmi pomalá ($t_{1/2}$ = 30 dní). *In vitro* a *in vivo* bylo zjištěno, že finasterid je specifickým inhibitorem 5- α -reduktázy typu II. Tento enzym přeměňuje testosteron na účinnější androgen dihydrotestosteron (DHT). Normální funkce a růst prostaty a tedy i hyperplastické prostatické tkáně jsou závislé na konverzi testosteronu na DHT. Finasterid nevykazuje afinitu vůči receptoru pro androgen.

Klinické studie ukazují rychlé snížení koncentrace DHT v séru o 70 %, což vede ke zmenšení objemu prostaty. Po 3 měsících dochází ke zmenšení objemu prostaty asi o 20 % a zmenšování pokračuje až do dosažení přibližně 27 % po 3 letech. K výraznému zmenšení dochází v periuretrální oblasti bezprostředně obklopující uretru. Urodynamická měření také potvrdila signifikantní snížení tlaku detrusoru následkem snížení obstrukce.

Po několika týdnech bylo dosaženo signifikantního zlepšení maximální rychlosti průtoku moči a symptomů ve srovnání se standardní léčbou. Rozdíly proti placebo byly dokumentovány po 4 a 7 měsících.

Všechny parametry účinnosti se udržely během 3letého období následného sledování.

Účinky čtyřleté léčby finasteridem na výskyt akutní retence moči, nutnost chirurgického zákroku, skóre symptomů a objem prostaty:

V klinických studiích pacientů se středně závažnými až závažnými symptomy BHP, zvětšenou prostatou dle vyšetření per rectum a malým reziduálním objemem moči finasterid snížil výskyt akutní retence moči ze 7/100 na 3/100 během 4 let a nutnost operace (TURP či prostatektomie) z 10/100 na 5/100. Toto snížení bylo spojeno se zlepšením skóre symptomů QUASI-AUA o 2 body (rozmezí 0-34), trvalou regresí objemu prostaty o přibližně 20 % a trvalému zvýšení rychlosti průtoku moči.

Medical Therapy of Prostatic Symptoms

Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) studie byla 4-6ti letá studie s 3047 muži se symptomatickou BPH, kteří byli randomizováni k užívání finasteridu 5 mg/den, doxazosinu 4 nebo 8 mg/den*, kombinace finasteridu 5 mg/den a doxazosinu 4 nebo 8 mg/den* nebo placebo. Primárním cílem studie byla doba do klinické progresse BPH, definovaná jako nárůst skóre symptomů o ≥ 4 body, akutní retence moče, renální insuficience spojená s BPH, opakující se infekce močového traktu nebo urosepsy nebo inkontinence. Ve srovnání s placebem léčba finasteridem vedla k signifikantní redukci rizika klinické progresse BPH o 34 % ($p = 0,002$), doxazosinem o 39 % ($p < 0,001$) a kombinovanou terapií o 67 % ($p < 0,001$). Většina příhod (274 z 351), které vedly k BPH progresi, vykazovaly nárůst skóre symptomů o ≥ 4 body; riziko progresse skóre symptomů bylo sníženo ve srovnání s placebem o 30 % (95% CI 6 na 48 %) ve skupině s finasteridem, 46 % (95% CI 25 na 60 %) ve skupině s doxazosinem a 64 % (95% CI 48 na 75 %) ve skupině s kombinovanou léčbou. Akutní retence moči se objevila u 41 z 351 případů progresse BPH; riziko rozvoje akutní retence moči bylo sníženo v porovnání s placebem ve skupinách s finasteridem o 67 % ($p = 0,011$), ve skupině s doxazosinem o 31 % ($p = 0,296$) a kombinovanou léčbou o 79 % ($p = 0,001$). Pouze skupiny s finasteridem a kombinovanou léčbou byly významně rozdílné v porovnání s placebem.

*Titrováno od 1 mg do 4 nebo 8 mg dle tolerance během 3týdenní periody.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost finasteridu je přibližně 80%. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po dvou hodinách po podání a absorpce je kompletní za 6-8 hodin.

Distribuce

Vazba na bílkoviny plazmy je přibližně 93%.

Plazmatická clearance je přibližně 165 ml/min (70-279 ml/min) a distribuční objem přibližně 76 l (44-96 l). Po opakovaném podávání je pozorována kumulace malých množství finasteridu. Po podání dávky 5 mg denně byla nejnižší koncentrace finasteridu v rovnovážném stavu vypočítána na 8-10 ng/ml, tato koncentrace zůstává stabilní v průběhu času.

Biotransformace

Finasterid je metabolizován v játrech. Finasterid neovlivňuje významně enzymatický systém cytochromu P-450. Byly identifikovány dva metabolity se slabými inhibičními účinky na 5- α -reduktázu.

Eliminace

Průměrný plazmatický poločas činí 6 hodin (4-12 hodin) (u mužů ve věku > 70 let: 8 hodin, rozmezí 6-15 hodin).

Po podání radioaktivně označeného finasteridu se přibližně 39 % (32-46 %) podané dávky vyloučilo močí ve formě metabolitů. V moči nebyl zjištěn prakticky žádný nezměněný finasterid. Přibližně 57 % (51-64 %) celkové dávky se vyloučilo stolicí.

U starších pacientů je stupeň eliminace trochu snížen. Poločas je prodloužen z průměrného poločasu přibližně 6 hodin u mužů ve věku 18-60 let na 8 hodin u mužů starších 70 let. Toto prodloužení není klinicky významné a nevyžaduje redukci dávky.

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nad 9 ml/min) nebyly pozorovány žádné

změny v eliminaci finasteridu (viz bod 4.2). Také vazba na proteiny se nelišila u pacientů s poruchou ledvin. Podíl metabolitů, které jsou normálně vylučovány ledvinami, byly vyloučeny stolicí. Zdá se tedy, že exkrece stolicí vzrůstá souměřitelně k poklesu exkrece metabolitů močí. Úprava dávky u nedialyzovatelných pacientů s poruchou ledvin není nutná.

Nejsou dostupná data u pacientů s poruchou funkce jater.

Bylo zjištěno, že finasterid prostupuje hematoencefalickou bariérou. Malé množství finasteridu bylo nalezeno ve spermatu léčených pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Současné studie týkající se všeobecné toxicity, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční toxicity na potkaních samcích prokázaly snížení hmotnosti prostaty a semenných váčků, snížení sekrece z přídatných genitálních žláz a snížený index fertility (následkem farmakologického účinku finasteridu). Klinická relevance těchto zjištění není jasná.

Stejně jako u jiných inhibitorů 5- α -reduktázy, byla po podání finasteridu během gestace pozorována feminizace potkaních plodů mužského pohlaví. Byl-li finasterid podáván primátům během těhotenství, nebyly pozorovány známky feminizace plodu mužského pohlaví při hladinách v krvi přesahujících očekávané hladiny při expozici cestou spermatu. Je nepravděpodobné, že by mohl být plod mužského pohlaví negativně ovlivněn přenosem finasteridu spermatem.

Ve vývojových studiích se zvířaty byly pozorovány u potomků březích potkanů hypospádie, které byly závislé na dávce, byl-li finasterid podáván v dávkách v rozmezí 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ až 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$, s incidencí 3,6 % až 100 %. Navíc, březí potkani rodili potomky samčího pohlaví se sníženou hmotností prostaty a semenných váčků, zpožděnou separací předkožky, přechodným zvětšením bradavek a zmenšenou anogenitální vzdáleností, byl-li finasterid podáván v dávkách nižších, než jsou doporučené dávky pro člověka. Kritické období, během kterého mohou být tyto účinky vyvolány, bylo u potkanů stanoveno mezi 16. a 17. dnem gestace.

Výše popisované změny jsou očekávané farmakologické účinky inhibitorů 5- α -reduktázy typu II. Mnohé z těchto změn, jako hypospádie, pozorované u potkanů samčího pohlaví, kteří byli vystaveni *in utero* finasteridu, jsou podobné těm, které byly hlášeny u kojenců mužského pohlaví s geneticky danou deficiencí 5- α -reduktázy typu II.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy, mikrokrystalická celuloza, předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl dokusátu, sodná sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát.

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava OPADRY II 31F58914 bílá (hypromelosa, monohydrát laktosy, oxid titaničitý (E 171), makrogol 4000, dihydrát natrium-citrátu (E 331), indigokarmín (E 132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr

Velikost balení: 10, 15, 28, 30, 50, 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Těhotné ženy nebo ženy potenciálně těhotné se nesmí dotýkat rozdrčených ani rozlomených tablet přípravku MOSTRAFIN (viz body 4.3 a 4.6).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/042/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.2.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

4.11.2011