

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SINGULAIR® 10
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje montelukastum natrium 10,4 mg, což je molární ekvivalent 10,0 mg montelukastum.

Pomocná látka: 89,3 mg laktosy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Světle béžové, bikonvexní, čtverhranné potahované tablety, na jedné straně vyraženo SINGULAIR a na druhé MSD 117.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SINGULAIR je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u těch pacientů s mírným až středně těžkým přetrvávajícím astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládána inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících β -agonistů "podle potřeby" neposkytuje odpovídající klinickou kontrolu nad astmatem. Pacientům, u nichž je přípravek SINGULAIR indikován k léčbě astmatu, může přípravek SINGULAIR rovněž přinést úlevu od příznaků sezónní alergické rýmy.

Přípravek SINGULAIR je rovněž indikován k profylaxi astmatu, pokud je rozhodující složkou bronchokonstrikce indukovaná tělesnou námahou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování pro dospělé a dospívající od 15 let s astmatem nebo s astmatem a současnou sezónní alergickou rýmou je jedna 10mg tableta denně užívaná večer.

Obecná doporučení. Terapeutický účinek přípravku SINGULAIR na parametry zvládnutí astmatu se projeví během jednoho dne. Přípravek SINGULAIR lze užívat s jídlem nebo nalačno. Pacienty je nutno poučit, aby přípravek SINGULAIR užívali i pokud bude jejich astma pod kontrolou, stejně jako v obdobích jeho zhoršení. Přípravek SINGULAIR nesmí být podáván současně s jinými přípravky obsahujícími stejnou léčivou látku, montelukast.

U starších pacientů ani u pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Dávkování je stejné jak u pacientů mužského, tak ženského pohlaví.

Léčba přípravkem SINGULAIR v souvislosti s jinými způsoby léčby astmatu.
Přípravek SINGULAIR může být přidán ke stávajícím režimům léčby pacienta.

Inhalační kortikosteroidy: léčba přípravkem SINGULAIR může být použita jako doplňková léčba u nemocných, u nichž inhalační kortikosteroidy a „podle potřeby“ podání krátkodobě působící β -agonisté neposkytují dostatečnou klinickou kontrolu. Inhalační kortikosteroidy se nesmí přípravkem SINGULAIR náhle nahradit (viz bod 4.4).

Pro pediatrické pacienty ve věku 6 až 14 let jsou k dispozici 5mg žvýkácí tablety.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno poučit, aby perorální montelukast nikdy nepoužívali k léčení akutních záchvatů astmatu a aby k tomuto účelu vždy měli po ruce svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci. Pokud k akutnímu záchvatu dojde, je nutno použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pokud pacienti budou potřebovat více inhalací krátkodobě působících β -agonistů než obvykle, musí co nejdříve vyhledat svého lékaře.

Inhalační nebo perorální kortikosteroidy nesmí být montelukastem náhle nahrazeny.

Nejsou k dispozici žádné údaje prokazující, že lze perorální kortikosteroidy při současném podávání montelukastu snížit.

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky včetně montelukastu objevit systémová eosinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými s Churg-Straussovým syndromem, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy. Tyto případy obvykle, nikoli však vždy, byly doprovázeny snížením nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. Možnost, že antagonisté leukotrienového receptoru mohou souviset se vznikem Churg-Straussova syndromu nelze ani vyloučit, ani potvrdit. Lékař si musí být u svých pacientů vědom rizika eosinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, srdečních komplikací a/nebo neuropatie. Pacienti, u kterých se tyto symptomy vyvinou, musí být znovu vyšetřeni a jejich léčebné režimy přehodnoceny.

Léčba montelukastem nezbavuje pacienty s aspirin-senzitivním astmatem nutnosti vyvarovat se užívání aspirinu nebo jiných nesteroidních protizánětlivých přípravků.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nesmějí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Montelukast lze podávat s jinými terapiemi rutinně používanými při profylaxi a chronické léčbě astmatu. Ve studiích lékových interakcí neměla doporučená klinická dávka montelukastu klinicky významné účinky na farmakokinetiku následujících léčiv: theofylin, prednizon, prednizolon, perorální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) montelukastu byla u subjektů, kterým byl současně podáván fenobarbital, snížena přibližně o 40 %. Jelikož je montelukast metabolizován CYP 3A4, je, zejména u dětí, potřebná opatrnost při jeho podávání spolu s induktory CYP 3A4, jako je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

In vitro studie ukázaly, že montelukast je účinným inhibitorem CYP 2C8. Data z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (sondovací reprezentant substrátu léčiv metabolizovaných převážně CYP 2C8) však prokázala, že montelukast CYP 2C8 *in vivo* neinhibuje.

U montelukastu se tudíž nepředpokládá, že by metabolismus léčiv metabolizovaných tímto enzymem (např. paklitaxelu, rosiglitazonu a repaglinidu) výrazně narušoval.

4.6 Těhotenství a kojení

Použití v těhotenství

Studie na zvířatech neukazují škodlivé účinky pokud jde o vliv na graviditu nebo vývoj embrya/plodu.

Omezené údaje z dostupných těhotenských databází nenaznačují příčinnou souvislost mezi přípravkem SINGULAIR a malformacemi (tj. defekty končetin), které byly vzácně hlášeny po celosvětovém uvedení na trh.

Přípravek SINGULAIR lze v těhotenství užívat pouze, pokud se má za to, že to je jasně nezbytné.

Použití v době kojení

Studie na potkanech ukázaly, že se montelukast vylučuje do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se montelukast vylučuje do lidského mléka.

Přípravek SINGULAIR mohou kojící matky užívat pouze, pokud se má za to, že to je jasně nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neočekává se, že by montelukast ovlivňoval pacientovu schopnost řídit automobil nebo obsluhovat stroje. Ve velmi vzácných případech však jednotlivci hlásili malátnost nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl v klinických studiích hodnocen následovně:

- 10mg potahované tablety na přibližně 4 000 dospělých astmatických pacientů ve věku 15 let a starších
- 10mg potahované tablety na přibližně 400 dospělých astmatických pacientů se sezónní alergickou rýmou ve věku 15 let a starších
- 5mg žvýkácké tablety na přibližně 1 750 pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 let

Následující nežádoucí účinky související s léčivem byly u pacientů léčených montelukastem v klinických hodnoceních hlášeny často ($\geq 1/100$, $< 1/10$) a s vyšší incidencí než u pacientů léčených placebem:

Třída orgánových systémů	Dospělí pacienti ve věku 15 let a starší (dvě 12týdenní studie; n=795)	Pediatričtí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	bolesti hlavy
Gastrointestinální poruchy	bolesti břicha	

Při dlouhodobé léčbě omezeného počtu pacientů v rámci klinických studií trvajících u dospělých až 2 roky a až 12 měsíců u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let se bezpečnostní profil nezměnil.

Po uvedení přípravku na trh byly popsány následující nežádoucí účinky:

Infekce a infestace: infekce horních dýchacích cest.

Poruchy krve a lymfatického systému: zvýšený sklon ke krvácení.

Poruchy imunitního systému: hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, infiltrace jater eosinofily.

Psychiatrické poruchy: abnormální sny včetně nočních můr, halucinace, nespavost, somnambulie, podrážděnost, úzkost, neklid, agitovanost, včetně agresivního chování nebo hostility, třes, deprese, ve velmi vzácných případech sebevražedné myšlenky a chování.

Poruchy nervového systému: závrať, malátnost, parestézie/hypoestézie, záchvaty křečí.

Srdeční poruchy: palpitace.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: epistaxe.

Gastrointestinální poruchy: průjem, sucho v ústech, dyspepsie, nauzea, zvracení.

Poruchy jater a žlučových cest: zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST), hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a smíšeného poškození jater).

Poruchy kůže a podkožní tkáň: angioedém, tvorba modřin, kopřivka, svědění, vyrážka, erythema nodosum.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň: artralgie, myalgie, včetně svalových křečí.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: asténie/únava, nevolnost, edém, pyrexie. Během léčby astmatických pacientů montelukastem byly hlášeny velmi vzácné případy Churg-Straussova syndromu (CSS) (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

O léčbě předávkování montelukastem nejsou k dispozici žádné specifické údaje. Při studiích chronického astmatu byl montelukast podáván dospělým pacientům po dobu 22 týdnů v dávkách do 200 mg/den a v krátkodobých studiích v dávkách do 900 mg/den po dobu přibližně jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích příhod.

Po uvedení na trh a během klinického hodnocení byly hlášeny případy akutního předávkování montelukastem. Tyto případy zahrnují hlášení o dospělých a dětech s dávkou až 1 000 mg (přibližně 61 mg/kg u dítěte ve věku 42 měsíců). Klinické a laboratorní nálezy byly v souladu s bezpečnostním profilem u dospělých a pediatrických pacientů. Většina hlášení o předávkování nezahrnovala žádné nežádoucí projevy. Nejčastější nežádoucí projevy byly v souladu s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolesti břicha, ospalost, žízeň, bolesti hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté leukotrienového receptoru

ATC kód: R03D C03

Cysteinylové leukotrieny (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) jsou silné zánětlivé eikosanoidy uvolňované různými buňkami, včetně žírných buněk a eosinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se váží na cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory. Receptor CysLT typu 1 ($CysLT_1$) se nachází v dýchacích cestách člověka (včetně buněk hladkého svalstva dýchacích cest a makrofágů dýchacích cest) a na dalších prozánětlivých buňkách (včetně eosinofilů a některých myeloidních kmenových buněk). Byla zjištěna korelace mezi CysLT a patofyziologií astmatu a alergické rýmy. Při astmatu patří mezi leukotrieny zprostředkované účinky bronchokonstrikce, sekrece hlenu, vaskulární permeabilita a zmnožení eosinofilů. Při alergické rýmě se po expozici alergenu uvolňují CysLT z nosní sliznice během reakce jak časně, tak i pozdní fáze, a souvisejí se symptomy alergické rýmy. Bylo zjištěno, že intranazální expozice CysLT zvětšuje rezistenci nosní části dýchacích cest a zhoršuje příznaky neprůchodnosti nosu.

Montelukast je sloučenina účinná po perorálním podání, která se váže s vysokou afinitou a selektivitou na receptor $CysLT_1$. V klinických studiích inhiboval montelukast v dávkách pouhých 5 mg bronchokonstrikci vyvolanou inhalací LTD_4 . K bronchodilataci došlo během 2 hodin od perorálního podání. Bronchodilatační efekt β -agonistů byl k účinku vyvolanému montelukastem aditivní. Léčba

montelukastem inhibovala jak časnou, tak pozdní bronchokonstrikci vyvolanou antigenním podnětem. Montelukast v porovnání s placebem snižoval množství eosinofilů v periferní krvi u dospělých a dětí. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snížila množství eosinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu) a v periferní krvi za zlepšení klinické kontroly astmatu.

Ve studiích u dospělých montelukast v dávce 10 mg jednou denně významně zlepšoval v porovnání s placebem ranní FEV₁ (změna výchozích hodnot 10,4 % oproti 2,7 %), dopolední vrcholovou expirační průtokovou rychlost – PEF_R (změna výchozích hodnot 24,5 l/min oproti 3,3 l/min) a významně snižoval celkovou spotřebu β-agonistů (změna výchozích hodnot -26,1 % oproti -4,6 %). Zlepšení v pacienty udávaném hodnocení denních a nočních astmatických příznaků bylo významně větší než u placeba.

Studie u dospělých prokázaly schopnost montelukastu zvýšit klinický účinek inhalačních kortikosteroidů (% změna výchozích hodnot oproti stavu před léčbou u inhalačního beklometazonu a montelukastu v porovnání s beklometazonem, co se týče FEV₁: 5,43 % oproti 1,04 %, užití beta-agonistů -8,70 % oproti 2,64 %). Ve srovnání s inhalačním beklometazonem (200 μg dvakrát denně s použitím spaceru) prokázal montelukast mnohem rychlejší počáteční odezvu, ačkoli během 12týdenní studie vykázal beklometazon v průměru vyšší terapeutický efekt (změna v % oproti stavu před léčbou u montelukastu v porovnání s beklometazonem, co se týče FEV₁: 7,49 % oproti 13,3 %, užití beta-agonistů -28,28 % oproti -43,89 %). U vysokého procenta pacientů léčených montelukastem byla nicméně dosažena podobná klinická odezva jako u beklometazonu (např. 50 % pacientů léčených beklometazonem dosáhlo 11% nebo vyššího zlepšení FEV₁ v porovnání se stavem před léčbou, přičemž přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odezvy).

U dospělých pacientů ve věku 15 let a starších s astmatem a současně se sezónní alergickou rýmou byla provedena klinická studie, která hodnotila účinek montelukastu při symptomatické léčbě sezónní alergické rýmy. V této studii montelukast podávaný jednou denně v dávce 10 mg prokázal statisticky významné zlepšení skóre denních symptomů rýmy v porovnání s placebem. Skóre denních symptomů rýmy je průměrem skóre denních nosních symptomů (střední hodnota ucpaní nosu, výtoku z nosu, kýchání a svědění v nose) a skóre nočních symptomů (střední hodnota ucpaní nosu při probuzení, potíží s usínáním a probouzení se v noci). Celkového hodnocení alergické rýmy pacienty a lékaři se v porovnání s placebem významně zlepšilo. Hodnocení antiastmatické účinnosti nebylo primárním cílem této studie.

V 8týdenní studii u dětských pacientů ve věku od 6 do 14 let montelukast v dávce 5 mg jednou denně v porovnání s placebem významně zlepšoval respirační funkce (FEV₁ - změna výchozích hodnot v porovnání se stavem před léčbou 8,71 % oproti 4,16 %; změna dopoledního PEF_R v porovnání se stavem před léčbou 27,9 l/min oproti 17,8 l/min) a snížil používání beta-agonistů „podle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce (EIB) bylo prokázáno ve 12týdenní studii u dospělých (maximální pokles FEV₁ 22,33 % u montelukastu oproti 32,40 % u placeba; doba nutná k zotavení a návratu k hodnotám FEV₁ před léčbou s odchylkou do 5 % 44,22 minut oproti 60,64 minut). Tento účinek se neměnil během celých 12 týdnů trvání studie. Redukce EIB byla rovněž prokázána v krátkodobé studii u dětských pacientů (maximální pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %, doba nutná k zotavení a návratu k hodnotám FEV₁ před léčbou s odchylkou do 5 % 17,76 minut oproti 27,98 minut). Účinek v obou studiích byl prokázán na konci dávkovacího intervalu s dávkováním jednou denně.

U pacientů s aspirin-senzitivním astmatem současné podávání inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů s montelukastem v porovnání s placebem významně zlepšilo kontrolu astmatu (FEV₁ - změna výchozích hodnot 8,55 % oproti -1,74 % a snížení celkové potřeby beta-agonistů – změna výchozích hodnot -27,78 % oproti 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce. Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. V případě 10mg potahovaných tablet se u dospělých nalačno střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) dosáhne 3 hodiny (T_{max}) po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 64 %. Perorální biologická dostupnost a C_{max} nejsou běžným jídlem ovlivněny. Bezpečnost a účinnost byly prokázány v klinických hodnoceních, kde 10mg potahované tablety byly podávány bez ohledu na načasování příjmu potravy.

V případě 5mg žvýkacích tablet se u dospělých nalačno C_{max} dosáhne 2 hodiny po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 73 %, přičemž běžné jídlo ji sníží na 63 %.

Distribuce. Montelukast je z více než 99 % navázán na plazmatické proteiny. Distribuční objem v rovnovážném stavu montelukastu je v průměru 8 až 11 litrů. Studie na potkanech provedené s radioaktivně značeným montelukastem ukazují na minimální prostup hematoencefalickou bariérou. Navíc byly koncentrace radioaktivně značeného materiálu 24 hodin po podání dávky ve všech ostatních tkáních minimální.

Biotransformace. Montelukast je rozsáhle metabolizován. Ve studiích s terapeutickými dávkami jsou u dospělých a dětí v rovnovážném stavu plazmatické koncentrace metabolitů montelukastu nedetekovatelné.

In vitro studie využívající mikrozómy z lidských jater ukazují, že metabolismu montelukastu se účastní izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2A6 a 2C9. Na základě dalších *in vitro* výsledků získaných na mikrozómech z lidských jater terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu neinhibují izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Příspěvek těchto metabolitů k léčebnému účinku montelukastu je minimální.

Eliminace. Plazmatická clearance montelukastu dosahuje u zdravých dospělých v průměru 45 ml/min. Po perorální dávce radioaktivně značeného montelukastu se 86 % radioaktivity zjistilo v 5denním sběru stolice, přičemž v moči bylo zjištěno < 0,2 %. Ve spojení s odhady perorální biologické dostupnosti montelukastu to ukazuje na skutečnost, že montelukast a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně žlučí.

Individuální rozdíly u pacientů. U starších pacientů nebo u pacientů s mírnou až středně těžkou nedostatečností jater není úprava dávky potřebná. Studie na pacientech s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. V důsledku skutečnosti, že montelukast a jeho metabolity jsou eliminovány žlučí, se u pacientů s poruchou funkce ledvin potřeba úpravy dávky nepředpokládá. O farmakokinetice montelukastu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (Child-Pughův skóre >9).

Při vysokých dávkách montelukastu (20- a 60násobek doporučené dávky pro dospělé) byl pozorován pokles plazmatických koncentrací theofylinu. Tento účinek nebyl při doporučené dávce 10 mg jednou denně pozorován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na zvířatech byly pozorovány menší sérové biochemické změny ALT, glukózy, fosforu a triglyceridů, jež byly přechodné povahy. Projevy toxicity u zvířat představovaly zvýšenou sekreci slin, gastrointestinální symptomy, řídkou stolicí a iontovou nerovnováhu. K těmto jevům docházelo při dávkách, které dávaly > 17násobek systémové expozice pozorované při klinickém dávkování. U opic se nežádoucí účinky objevily při dávkách od 150 mg/kg/den (> 232násobek systémové expozice pozorované při klinické dávce). Ve studiích na zvířatech montelukast při systémové expozici přesahující klinickou systémovou expozici více než 24násobně neovlivňoval fertilitu ani reprodukční schopnosti. Ve studii samičí plodnosti na potkanech v dávkách 200 mg/kg/den (> 69násobek klinické systémové expozice) byl zaznamenán mírný pokles tělesné hmotnosti mláďat. Ve studiích na králících byla, v porovnání s kontrolními zvířaty, při systémové expozici více než

24násobně přesahující klinickou systémovou expozici pozorovanou při klinické dávce pozorována vyšší incidence nekompletní osifikace. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Bylo prokázáno, že montelukast prostupuje placentální bariérou a je vylučován do mateřského mléka zvířat.

Po jedné perorální dávce sodné soli montelukastu v dávkách až 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² a 30 000 mg/m² u myši, respektive u potkanů), což byla nejvyšší testovaná dávka, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka je ekvivalentní 25 000násobku doporučené denní dávky pro dospělé (vztaženo ke hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Bylo zjištěno, že montelukast není pro myši při dávkách až 500 mg/kg/den (přibližně > 200násobek systémové expozice) fototoxický při UVA, UVB nebo viditelném světle.

Montelukast nebyl při *in vitro* a *in vivo* testech na hlodavcích ani mutagenní, ani tumorigenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Hyprolosa (E 463)
Magnesium-stearát.

Potah tablety:
Hypromelosa 2910/6
Hyprolosa (E 463)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý a žlutý oxid železitý (E 172)
Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Při teplotě do 30 °C, v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

SINGULAR 10
Al/Al blister, krabička.
Velikost balení: 7 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39
2031 BN HAARLEM
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/351/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2.6.1999 / 5.5.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU: 13.7.2011