

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amlyo 75 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 75 mg amsakrínu.

Po rekonštitúcii jeden mililiter roztoku obsahuje 1,5 mg amsakrínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Červenooranžový lyofilizovaný prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Záchranná (salvage) liečba refraktérnej/relapsujúcej akútnej myeloblastovej leukémie (AML) u dospelých, v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Liečba má prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou (AML). Pred začatím liečby sa musí zistiť a upraviť hladina draslíka v sére. Odporúčaná hodnota draslíka v sére pred podaním je  $> 4$  mmol/l. Amsakrín sa podáva v kombinácii s inými cytostatikami.

Existuje mnoho úrovní dávok a schém dávkovania a závisia od sprievodnej liečby, charakteristík pacienta a choroby, zásoby kostnej drene a hemotoxicity a odozvy na liečbu. Pozrite si protokol, podľa ktorého je pacient liečený, a platné usmernenia. Schémy dávkovania uvádzané v prípade indukčnej liečby v kombinácii s chemoterapiou bežne zahŕňajú dávky v množstve 90 až 150 mg/m<sup>2</sup> za deň po dobu troch až piatich po sebe nasledujúcich dní. V prípade konsolidačnej liečby sa môže uvažovať o nižších dávkach.

##### Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní amsakrínu pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť, pozri časť 5.2. U pacientov s miernou renálnou dysfunkciou (GFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa neodporúča žiadna úprava počiatočnej dávky. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR  $< 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je potrebné zvážiť zníženie počiatočnej dávky približne o 20-30 %. Na základe klinickej toxicity môže byť potrebná následná úprava dávky.

##### Porucha funkcie pečene

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní amsakrínu pacientom s poruchou funkcie pečene, pozri časť 5.2. U pacientov s miernou pečňovou dysfunkciou nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so

stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné zvážiť zníženie začiatočnej dávky približne o 20-30 %. Na základe klinickej toxicity môže byť potrebná následná úprava dávky.

#### Starší pacienti

K dispozícii nie sú žiadne relevantné informácie týkajúce sa vplyvu veku na farmakokinetiku alebo znášanlivosť amsakrínu.

#### *Pediatrická populácia*

Amsakrín nie je schválený na použitie u pediatrickej populácie. K dispozícii nie sú žiadne relevantné informácie týkajúce sa vplyvu veku na farmakokinetiku alebo znášanlivosť amsakrínu.

#### *Manažment liečby*

Počas indukčnej fázy liečby majú byť pacienti v nemocnici dôkladne sledovaní a laboratórne monitorovaní. K dispozícii majú byť dostupné transfúzie s obsahom erytrocytov a trombocytov. Pravidelne sa majú kontrolovať hodnoty draslíka v sére, EKG, funkcia pečene a obličiek.

#### Spôsob podávania

Podávanie sa vykonáva výlučne v podobe intravenózneho infúzie v priebehu aspoň 60 minút, aby sa predišlo lokálnemu podráždeniu (riziko zápalu žíl).

V prípade dennej alebo nepretržitej 24-hodinovej infúzie sa odporúča zaviesť centrálny katéter, aby sa predišlo riziku flebitídy.

V prípade extravazálneho podania sa odporúča výplach malým množstvom roztoku glukózy 50 mg/ml, po ktorom sa má časť tela okamžite schladiť. Infúzia sa má zastaviť a pustiť v inej žile.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na amsakrín alebo akridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Zrejma supresia kostnej drene ako následok liečby cytostatikami alebo rádioterapiou.
- Dojčenie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### *Supresia kostnej drene*

Amsakrín môže vyvolať závažnú depresiu kostnej drene, a preto sa vyžaduje časté krvné vyšetrenie. Infekcie a krvácania môžu byť fatálne. Pri už existujúcej depresii kostnej drene spôsobenej liekmi sa má amsakrín podávať opatrne a s kontrolnými vyšetreniami navyše. Ak dôjde aj ku veľmi prudkému poklesu leukocytov alebo trombocytov, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby amsakrínom alebo zníženie dávky. Na liečbu depresie kostnej drene má byť k dispozícii transfúzia s obsahom erytrocytov a trombocytov ako aj iné vybavenie.

#### *Hyperurikémia*

Amsakrín môže sekundárne indukovať hyperurikémiu z dôvodu rýchleho rozpadu neoplastických buniek. Odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín kyseliny močovej v krvi, a to najmä s ohľadom na možné následky na renálne funkcie. Je možné zvážiť preventívne zníženie hladiny kyseliny močovej ešte pred alebo súbežne s liečbou amsakrínom.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek*

Poruchou funkcie pečene alebo obličiek pri odporúčaných dávkach sa zvyšuje toxicita. Pred a počas podávania lieku je potrebné laboratórne vyšetrenie funkcie pečene a obličiek. Monitoring pečene má zahŕňať zistenie hladín sérového bilirubínu, transamináz (GOT a GPT) a alkalickej fosfatázy. Laboratórne vyšetrenie pečenejších funkcií sa odporúča pred podaním (prednostne 24 hodín) a pravidelne počas podávania amsakrínu. Okrem toho, hodnota draslíka v sére má byť pred podaním > 4 mmol/l.

#### Nežiaduce reakcie

Lekári si musia byť vedomí alergických reakcií (anafylaxia, edém a kožné reakcie), gastrointestinálnych ťažkostí a epileptických príhod (epileptické záchvaty spojené s používaním amsakrínu sa môžu liečiť podľa štandardného režimu). Pri extravazácii amsakrínu sa môže objaviť lokálna nekróza (pozri časť 4.8). Podráždeniu v mieste podania injekcie je možné predísť riedením amsakrínu vo väčšom objeme 5 % glukózy a predĺžením času podania infúzie (minimálne 1 hodina).

#### Srdcová funkcia

Na detekciu kardiotoxicity sa odporúča dôkladné monitorovanie srdcového rytmu. U pacientov s hypokaliémiou je vyššie riziko ventrikulárnej fibrilácie. Riziko vzniku arytmie sa môže minimalizovať zabezpečením normálnej hladiny sérového draslíka bezprostredne pred, a počas podávania amsakrínu.

Hypokaliémia sa má upraviť pred podaním amsakrínu.

Prechodná hypomagneziémia môže prispieť k riziku vzniku srdcových arytmií. Pred podaním amsakrínu sa odporúča upraviť hladiny sérového horčíka.

#### Porfýria

Amsakrín bol navrhnutý ako pravdepodobný porfyrinogén v databáze liekov na akútnu porfýriu.

#### Laboratórne vyšetrenia

Pravidelne sa má vykonať kontrola kompletného krvného obrazu, testov funkcií pečene a obličiek a hladiny elektrolytov. Hladina elektrolytov sa má prehodnocovať každý deň pred liečbou.

U pacientov s rizikom syndrómu rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome, TLS) (napr. zvýšená hodnota kyseliny močovej pred liečbou, zhoršená renálna funkcia alebo užívanie nefrotoxických liekov) sa odporúča vyhodnotenie pred liečbou. Laboratórne vyšetrenia renálnej funkcie sa odporúčajú pred podaním (prednostne 24 hodín) a počas podávania amsakrínu.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Farmakodynamické interakcie:

#### Vakcíny

Súbežné chrípkové alebo pneumokokové očkovanie a imunosupresívna liečba boli spojené s poruchou imunitnej odpovede na vakcínu. Všeobecne platí, že počas liečby amsakrínom je potrebné sa vyhnúť všetkým typom živých vakcín.

#### Ďalšie cytotoxické látky:

Nežiaduce účinky sa môžu zosilniť použitím ďalších cytotoxických liekov.

### Farmakokinetické interakcie:

#### Účinok iných liekov na farmakokinetiku amsakrínu

Účinok iných liekov na farmakokinetiku amsakrínu sa neskúmal. Amsakrín sa značne metabolizuje, ale identita katalyzujúcich enzýmov a transportérov nie je známa. Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu silných inhibítorov alebo induktorov enzýmu.

#### Účinky amsakrínu na farmakokinetiku iných liekov

Neskúmalo sa, či by amsakrín mohol pôsobiť ako inhibítor alebo induktor enzýmu. Je preto potrebná opatrnosť pri používaní ostatných liekov spolu s amsakrínom.

Štúdie na zvieratách ukazujú, že amsakrín môže inhibovať metabolizmus metotrexátu s následnou zvýšenou expozíciou metotrexátu, ale klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o používaní amsakrínu u gravidných žien na vyhodnotenie možného poškodenia. Avšak, počas gravidity sú možné škodlivé farmakologické účinky.

Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu a inú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku liečiva sa použitie počas gravidity neodporúča, a to najmä v prvom trimestri.

V každom individuálnom prípade je potrebné zvážiť výhody liečby pred rizikami pre plod.

Pacientka má byť informovaná o možnom riziku pre plod.

### Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na mechanizmus účinku amsakrínu a možné nežiaduce účinky na plod, musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 3 mesiace po liečbe a muži počas liečby a až 6 mesiacov po liečbe.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa amsakrín vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie je kontraindikované počas liečby amsakrínom.

### Fertilita

U ľudí bola popísaná reverzibilná azoospermia. Hoci nie sú k dispozícii presvedčivé údaje, niektoré hlásenia naznačujú, že amsakrín môže ovplyvniť fertilitu žien.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú známe žiadne údaje o takomto účinku. S ohľadom na profil hlásených nežiaducich účinkov u pacientov sa odporúča, aby boli po podaní amsakrínu opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi reakciami sú nauzea a/alebo vracanie, anémia, horúčka a infekcia. Boli hlásené bolesť alebo flebitída v mieste podania infúzie.

U všetkých pacientov liečených terapeutickými dávkami amsakrínu sa prejavila depresia kostnej drene. Hlavnými komplikáciami sú infekcie a krvácania. Minimálny počet leukocytov sa vyskytuje na 5. – 12. deň, následne na 25. deň obyčajne dochádza k úplnému vráteniu do normálu. Obraz inhibície trombocytov je podobný ako u leukocytov.

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie sú rozdelené na 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 (z dostupných údajov).

<b><i>Infekcie a nákazy</i></b>	
Časté	Infekcia
<b><i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i></b>	
Časté	Trombocytopenia, pancytopenia, krvácanie
Zriedkavé	Anémia, granulocytopenia, leukopenia
<b><i>Poruchy imunitného systému</i></b>	
Zriedkavé	Precitlivenosť, anafylaktická reakcia, edém
<b><i>Poruchy metabolizmu a výživy</i></b>	
Časté	Hypokaliémia
Zriedkavé	Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti
Neznáme	Hyperurikémia

<b><i>Psychické poruchy</i></b>	
Časté	Afektívna labilita
Zriedkavé	Letargia, zmätenosť
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	
Časté	Grand mal záchvat <sup>1</sup>
Zriedkavé	Bolesť hlavy, hypestézia, závrat, periférna neuropatia
<b><i>Poruchy oka</i></b>	
Zriedkavé	Poruchy zraku
<b><i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i></b>	
Časté	Kardiotoxicita, arytmia, kongestívne zlyhanie srdca <sup>2</sup>
Zriedkavé	Fibrilácia predsiení, sínusová tachykardia, ventrikulárna fibrilácia <sup>3</sup> , ventrikulárne arytmie, kardiomyopatia, bradykardia, abnormálne EKG, znížená ejekčná frakcia
<b><i>Poruchy ciev</i></b>	
Veľmi časté	Hypotenzia
<b><i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i></b>	
Časté	Dyspnoe
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>	
Veľmi časté	Nauzea, vracanie (mierne až stredne závažné), hnačka, bolesť brucha, stomatitída <sup>4</sup>
Časté	Gastrointestinálne krvácanie
<b><i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i></b>	
Časté	Hepatitída, žltáčka, insuficiencia pečene (pozri časť 4.2)
<b><i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i></b>	
Veľmi časté	Purpura
Časté	Alopécia, žihľavka a vyrážka
<b><i>Poruchy obličiek a močových ciest</i></b>	
Časté	Hematúria
Zriedkavé	Anúria, proteinúria, akútna renálna insuficiencia
<b><i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i></b>	
Veľmi časté	Flebitída v mieste podania infúzie
Časté	Pyrexia Podráždenie v mieste podania injekcie, nekróza, zápal kože <sup>5</sup>
<b><i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i></b>	
Veľmi časté	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (pozri časť 4.4).
Zriedkavé	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina alkalického fosfatázy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi

<sup>1</sup> Niekedy paralelne s hypokaliémiou<sup>2</sup> Najmä u pediatrických pacientov, predtým liečených antracyklínmi<sup>3</sup> Fatálna alebo život ohrozujúca, obvykle u pacientov s hypokaliémiou<sup>4</sup> Ústna sliznica a tráviaci trakt sú často postihnuté v rozmedzí závažnosti od miernej po život ohrozujúcu. Môže byť postihnutá celá sliznica úst; zahojenie trvá niekoľko týždňov.<sup>5</sup> Súvisí s koncentráciou amsakrínu podaného formou infúzie (pozri časť 4.4)

#### 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**

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pre prípad predávkovania. Liečba má byť symptomatická a podporná.

Krvácanie a infekcia, ktoré sú výsledkom hypoplázie alebo aplázie kostnej drene, môžu vyžadovať intenzívnu podpornú liečbu pomocou transfúzie s obsahom erytrocytov, granulocytov alebo trombocytov a vhodných antibiotík.

Pri ťažkej mukozitíde, vracaní alebo hnačke môže byť potrebná intenzívna symptomatická liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX01

Amylo obsahuje amsakrín, ktorý je syntetický akridínový derivát s cytostatickým účinkom. Liečivo je silným tkanivovým dráždidlom. Mechanizmus účinku nie je úplne objasnený, ale je pripisovaný schopnosti tohto liečiva viazať sa na DNA. Amsakrín inhibuje syntézu DNA, zatiaľ čo syntézu RNA neovplyvňuje. Na bunkových kultúrach bolo preukázané, že bunky sú počas delenia dvakrát až štyrikrát citlivejšie ako v štádiu kľudu. Toxicita je limitovaná dávkou kvôli depresii kostnej drene, a preto je Amylo obzvlášť vhodný na liečbu akútnej leukémie. V klinických štúdiách sa nezaznamenal žiadny prípad skríženej rezistencie s antracyklínovými antibiotikami. Amylo sa môže podávať v kombinácii s cytarabínom.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Distribúcia

Intravenózna infúzia 90 mg/m<sup>2</sup> dosiahne počas 1 hodiny maximálnu plazmatickú koncentráciu 4,8 mikrogramov/ml. Stupeň väzby na plazmatické bielkoviny je približne 97 % a zdanlivý distribučný objem 70-110 l/m<sup>2</sup>.

#### Biotransformácia

Amsakrín sa prevažne metabolizuje v pečeni, ale identita katalyzujúcich enzýmov je do značnej miery neznáma. Hlavnou metabolickou cestou amsakrínu je oxidácia na reaktívny medziprodukt chinón-diimín s následnou konjugáciou s GSH na pozícii C-5' a C-6' anilínového kruhu.

#### Eliminácia

K vylučovaniu dochádza vo veľkej miere žľou, najmä vo forme metabolitov 5'- a 6'-GSH a vo forme metabolitov v moči. Eliminácia je dvojfázová s terminálnym polčasom 6-9 hodín. Obmedzená časť dávky (≈10 %) sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Zvyšok dávky sa vylučuje vo forme metabolitov v žľi a moči. Celkový plazmatický klírens je 200–300 ml/min na m<sup>2</sup>. Približne 40 % podanej dávky sa do 72 hodín zistilo v moči vo forme metabolitov alebo ako nezmenená látka.

#### Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa zaznamenal zvýšený polčas. Uvádza sa, že vylučovanie nezmeneného amsakrínu močom po 72 hodinách, normálne okolo 12 % dávky, pokleslo iba na 2 % u pacientov s poruchou funkcie obličiek a zvýšilo sa na 20 % u pacientov s poruchou funkcie pečene. Po podaní [<sup>14</sup>C] rádioaktívne značeného amsakrínu bolo celkové množstvo vylúčené v moči 35 % u pacientov s normálnou funkciou orgánov, 49 % u pacientov s poruchou funkcie pečene a 2–16 % u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Je známe, že amsakrín má toxické účinky, najmä kvôli svojim myelosupresívnym vlastnostiam. Opakované podávanie u zvierat tiež spôsobuje nežiaduce účinky v tráviacom trakte a na slizniciach.

Vzhľadom na to, že amsakrín narúša syntézu DNA, má silne genotoxické a cytotoxické vlastnosti a táto látka je zaradená podľa WHO a IARC do skupiny 2B – ľudský karcinogén. Amsakrín je mierne genotoxický pre ľudské bunky a bunky iných cicavcov. Štúdie karcinogenézy amsakrínu na potkanoch naznačujú zvýšený výskyt adenokarcinómov tenkého čreva a u samíc potkanov významne zvýšený výskyt nádorov mliečnej žľazy.

Preukázalo sa, že amsakrín indukuje aneuploidiu a usmrcovanie diferencovaných spermatogónií u myši a je embryotoxický, fetotoxický a teratogénny u potkanov. Tieto výsledky poskytujú základ pre

genetické poradenstvo pacientov liečených amsakrínom a odporúčania antikoncepcie pre mužov a ženy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kyselina mliečna

### **6.2 Inkompatibility**

Počas prípravy lieku sa nesmú používať iné roztoky ako glukóza, ako sa uvádza v časti 4.2, pretože amsakrín nie je kompatibilný s iónmi chloridu.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po rekonštitúcii: fyzikálna a chemická stabilita lieku bola preukázaná po dobu piatich dní pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa však musí liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, doba a podmienky skladovania po rekonštitúcii a pred použitím sú výhradne zodpovednosťou používateľa.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Prášok v 50 ml injekčnej liekovke (typ I, hnedé sklo) so zátkou (brómobutyl); škatuľa s piatimi kusmi.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Okrem bežných opatrení na zachovanie sterility injekčných prípravkov sa vyžaduje:

- noste laboratórny plášť s dlhým rukávom s priliehajúcimi manžetami, aby ste zabránili vystreknutiu roztoku na pokožku;
- noste tiež jednorazové chirurgické rúško a nasad'te si bezpečnostné okuliare,
- po aseptickom umytí rúk noste jednorazové rukavice z PVC, nie latexové;
- roztok pripravujte na pracovnej podložke;
- infúziu zastavte v prípade, že injekcia je mimo žily;
- zlikvidujte všetok materiál použitý na prípravu roztoku (striekačky, obvazy, podložky, liekovky) v nádobe vyhradenej na tento účel;
- toxický odpad zlikvidujte;
- s exkrementmi a zvratkami manipulujte opatrne.

Gravidné ženy sa musia vyhnúť manipulácii s cytotoxickými látkami.

Po pridaní 50 ml vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizát na prípravu injekčného prípravku je potrebné liekovku bez pretrepávania jemne premiešať a nechať postáť po dobu približne 15 minút. V prípade potreby postup miešania zopakujte, až kým nezískate číry roztok s intenzívnym oranžovým sfarbením. Čo sa týka stability rekonštituovaného roztoku, pozri časť 6.3.

Pripravený roztok sa má podávať len formou intravenózneho injekcie ako infúzia. Pri príprave infúzie odstráňte 50 ml z 500 ml vrečka izotonického séra glukózy a nahraďte rekonštituovaným roztokom amsakrínu.

Izotonický fyziologický roztok soli sa nemá používať (riziko precipitácie amsakrínu).

S cytostatikami sa má manipulovať v súlade s národnými požiadavkami.

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holandsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0157/23-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023