

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Androcur Depot
300 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ampulka s 3 ml olejového roztoku Androcur Depot obsahuje 300 mg cyproterónium-acetátu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.
Číry roztok bez prítomnosti častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Potlačenie intenzity patologicky zmeneného pohlavného pudu u muža (sexuálna deviácia). Cyproterónium-acetát 300 mg/3 ml sa môže použiť na potlačenie intenzity patologicky zmeneného pohlavného pudu pri sexuálnych deviáciách u mužov, ak sa iné spôsoby liečby považujú za nevhodné.

Inoperabilný karcinóm prostaty.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Injekcie sa musia podávať veľmi pomaly. Androcur Depot je iba na intramuskulárnu injekciu. Zvláštna pozornosť sa musí venovať zamedzeniu intravazálneho podania.

Potlačenie intenzity patologicky zmeneného pohlavného pudu u muža (sexuálna deviácia)

Zvyčajne sa podáva 1 ampulka Androcur Depot hlboko intramuskulárne každých 10 - 14 dní. Ak vo výnimočných prípadoch nie je účinok liečby dostatočný, možno podávať 2 ampulky každých 10 - 14 dní, najlepšie po 1 ampulke do pravého a ľavého gluteálneho svalu.

Trvanie liečby cyproterónium-acetátom sa má stanoviť individuálne. Keď sa dosiahne uspokojivý výsledok, terapeutický účinok sa má udržiavať pomocou najnižšej možnej dávky. Pri zmene dávky alebo pri ukončovaní liečby cyproterónium-acetátom je potrebné dosiahnuť to postupne.

Na stabilizovanie terapeutického účinku treba podávať Androcur Depot dlhší čas, pokiaľ možno súbežne s psychoterapeutickým dohľadom.

Inoperabilný karcinóm prostaty

Raz týždenne 1 ampulka hlboko intramuskulárne.

Ak došlo k zlepšeniu alebo remisii, nesmie sa liečba prerušiť ani znížiť dávka.

Doplňujúce informácie pre osobitné populácie

Deti a dospelí

Androcur Depot sa neodporúča používať u chlapcov a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pre nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Androcur Depot sa nesmie podávať pred skončením puberty, pretože nemožno vylúčiť nepriaznivý vplyv na telesný rast a doposiaľ nestabilizované endokrinné funkcie.

Geriatrickí pacienti

Nie sú dostupné údaje naznačujúce potrebu úpravy dávkovania u starších pacientov.

Pacienti s poškodením pečene

U pacientov s ochorením pečene (t.j. dovedy, kým sa hodnoty pečeňových funkcií nevrátia do normálu) je Androcur Depot kontraindikovaný.

Pacienti s poškodením obličiek

Nie sú dostupné údaje naznačujúce potrebu úpravy dávkovania u pacientov s renálnym poškodením.

4.3 Kontraindikácie

Potlačenie intenzity patologicky zmeneného pohlavného pudu u muža (sexuálna deviácia)

- Ochorenia pečene,
- Dubinov-Johnsonov syndróm, Rotorov syndróm,
- v minulosti zistený alebo existujúci nádor pečene,
- meningióm v anamnéze alebo v súčasnosti
- kachektizujúce ochorenie,
- ťažká chronická depresia,
- tromboembolické príhody v anamnéze alebo prebiehajúce v súčasnosti,
- ťažký diabetes mellitus s cievnyimi zmenami,
- kosáčikovitá anémia,
- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Antiandrogénna liečba inoperabilného karcinómu prostaty

- Ochorenia pečene,
- Dubinov-Johnsonov syndróm, Rotorov syndróm,
- v minulosti zistený alebo existujúci nádor pečene (len vtedy, ak nie sú následkom metastáz karcinómu prostaty),
- meningióm v anamnéze alebo v súčasnosti
- kachektizujúce ochorenie (s výnimkou pri inoperabilnom karcinóme prostaty),
- ťažká chronická depresia,

- tromboembolické príhody prebiehajúce v súčasnosti,
- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pečeň

U pacientov liečených Androcurom sa hlásilo priame poškodenie pečene vrátane žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene. V dávkach 100 mg a vyšších sa zaznamenali prípady s fatálnym koncom. Väčšina hlásených fatálnych prípadov boli muži s pokročilým karcinómom prostaty. Toxicita je závislá od dávky a zvyčajne sa vyvíja niekoľko mesiacov po začatí liečby. Vyšetrenia pečeňových funkcií sa majú vykonať pred liečbou, v pravidelných intervaloch počas liečby a tiež kedykoľvek sa objavia akékoľvek symptómy alebo príznaky naznačujúce hepatotoxicitu. Ak sa potvrdí hepatotoxicita, Androcur Depot je potrebné vysadiť, pokiaľ hepatotoxicitu nemožno vysvetliť inou príčinou, napr. metastatickým ochorením. V tomto prípade má liečba Androcurom pokračovať, pokiaľ pozorovaný prínos liečby prevažuje riziko.

Po použití Androcuru sa pozorovali vo veľmi zriedkavých prípadoch benígne a malígne nádory pečene, ktoré môžu viesť k život ohrozujúcemu vnútrobrušnému krvácaniu. Ak sa objavia silné bolesti v nadbruší, zväčšenie pečene alebo znaky vnútrobrušného krvácania, treba zahrnúť do diferenciálne diagnostických úvah aj nádor pečene.

Meningióm

V súvislosti s používaním cyproterónium-acetátu, najmä v dávkach 25 mg a vyšších, bol hlásený výskyt meningiómov (jednotlivých a viacnásobných). Riziko meningiómu sa so zvyšujúcimi sa kumulatívnymi dávkami cyproterónium-acetátu zvyšuje (pozri časť 5.1). Vysoké kumulatívne dávky sa môžu dosiahnuť pri dlhodobom používaní (niekoľko rokov) alebo kratšej liečbe vysokými dennými dávkami. Pacienti majú byť sledovaní kvôli výskytu meningiómov v súlade s klinickou praxou. Ak sa u pacienta liečeného Androcurom Depot diagnostikuje meningióm, liečba Androcurom Depot a inými liekmi obsahujúcimi cyproterón sa musí natrvalo ukončiť (pozri časť „Kontraindikácie“). Existujú určité dôkazy o tom, že riziko vzniku meningiómu sa môže po ukončení liečby cyproterónom znížiť.

Tromboembolické príhody

U pacientov, ktorí používali Androcur Depot sa hlásil výskyt tromboembolických príhod, no príčinná súvislosť sa nepotvrdila. U pacientov s predchádzajúcimi arteriálnymi alebo venóznymi trombotickými / tromboembolickými príhodami (napr. hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia, infarkt myokardu) alebo s anamnézou cerebrovaskulárnych príhod a zhubnými nádormi v pokročilom štádiu je zvýšené riziko ďalších tromboembolických príhod.

U pacientov s inoperabilným karcinómom prostaty, ktorí majú v anamnéze tromboembolické príhody alebo kosáčikovitú anémiu či ťažkú cukrovku s cievnymi zmenami sa pred začatím liečby Androcurom Depot musí osobitne u každého pacienta starostlivo zvážiť pomer rizika k prínosu liečby.

Anémia

Počas liečby Androcurom sa zaznamenal výskyt anémie. Z toho dôvodu je potrebná pravidelná kontrola počtu červených krviniek počas terapie.

Diabetes mellitus

U pacientov s cukrovkou je nutný prísny dohľad lekára, pretože počas liečby Androcurum Depot sa môžu zmeniť potreby pre dávky perorálnych antidiabetík alebo inzulínu (pozri časť 4.3).

Dýchavičnosť

Po vysokých dávkach Androcuru Depot sa môže vyskytnúť pocit dýchavičnosti. Diferenciálne diagnosticky sa musí v týchto prípadoch zohľadniť stimulujúci účinok na dýchanie, známy u progesterónu a syntetických gestagénov, ktorý je sprevádzaný hypokapniou a kompenzovaný respiračnou alkalózou. V týchto prípadoch sa liečba nevyžaduje.

Funkcie nadobličiek

Počas liečby je potrebné pravidelne kontrolovať funkcie nadobličiek, pretože predklinické údaje naznačujú ich možnú supresiu spôsobenú kortikoidom podobnými účinkami vysokých dávok Androcuru Depot (pozri časť 5.3).

Ostatné podmienky

Tak ako všetky olejové roztoky, aj Androcur Depot sa musí podávať výhradne intramuskulárne a veľmi pomaly. Pulmonálna mikroembólia olejových roztokov môže v niektorých prípadoch viesť k prejavom a symptómom ako je kašeľ, dyspnoe a bolesť na hrudi. Taktiež sa môžu vyskytnúť iné príznaky a symptómy vrátane vazovagálnych reakcií ako sú nevoľnosť, hyperhydróza, závrat, parestéza alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu objaviť počas aplikácie alebo ihneď po nej a sú reverzibilné. Liečba je väčšinou podporná, napr. podanie kyslíka.

V dôsledku dezinhibičného vplyvu alkoholu sa môže znížiť účinok Androcuru Depot na tlmenie sexuálneho pudu v indikácii „potlačenie intenzity patologicky zmeneného pohlavného pudu u muža (sexuálna deviácia)“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hoci sa nevykonali klinické štúdie interakcií, vzhľadom na to, že sa liek metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, očakáva sa, že ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir a iné silné inhibítory CYP3A4 inhibujú metabolizmus cyproterónium-acetátu. Na druhej strane induktory CYP3A4 ako je, napr. rifampicín, fenytoín a prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného môžu znížiť hladiny cyproterónium-acetátu.

Na základe štúdií inhibície *in vitro* je po vysokých terapeutických dávkach cyproterónium-acetátu 3-krát denne 100 mg možná inhibícia cytochrómu P450 enzýmov CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 a 2D6.

Riziko statínov súvisiace s myopatiou alebo rabdomyolýzou sa môže zvýšiť, ak sa inhibítory HMGCoA (statíny), ktoré sa primárne metabolizujú prostredníctvom CYP 3A4, súběžne podávajú s vysokými terapeutickými dávkami cyproterónium-acetátu, keďže majú rovnakú metabolickú dráhu.

4.6 Gravidita a laktácia

Liečba Androcurum Depot (určená na použitie u mužov) nie je indikovaná u žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov, ktorých činnosť si vyžaduje zvýšenú pozornosť (napr. pri vedení vozidla a obsluhu strojov) treba upozorniť, že Androcur Depot môže viesť k únave a zníženiu vitality a môže zhoršiť schopnosť koncentrácie.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich Androcur sú zníženie libida, erektilná dysfunkcia a reverzibilná inhibícia spermatogenézy.

Najzávažnejšie nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich Androcur sú hepatotoxicita, benígne a malígne tumory pečene, ktoré môžu viesť k vnútrobrušnému krvácaniu a tromboembolické príhody.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov zaznamenaných v súvislosti Androcurom je uvedená v tabuľke nižšie. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). Frekvencia nežiaducich účinkov, ktoré sa zaznamenali iba v poregistračných prehľadoch a ktorých frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov, je uvedená v zozname ako „neznáma“.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky zaznamenané v klinických štúdiách a v poregistračnom období u pacientov liečených Androcurom

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov				Benígne a malígne tumory pečene ^{*)} Meningióm ^{§*)}	
Poruchy krvi a lymfatického systému					Anémia ^{*)}
Poruchy imunitného systému				Reakcie precitlivenosti	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšenie telesnej hmotnosti alebo zníženie telesnej hmotnosti			
Psychické poruchy	Znížené libido, Erektilná dysfunkcia	Depresívne nálady Nervozita (prechodná)			
Poruchy ciev					Plúcna olejová mikroembólia ^{*)} Vazovagálne reakcie ^{*)} Tromboembolické príhody ^{*)**)}

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dýchavičnosť ^{§)}			
Poruchy gastrointestinálneho traktu					Vnútrobrušné krvácanie ^{*)}
Poruchy pečene a žlčových ciest		Hepatotoxicita vrátane žltacky, hetatitídy, zlyhania pečene ^{*)}			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					Osteoporóza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Reverzibilná inhibícia spermatogenézy	Gynekomastia			
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania		Únava Nával tepla Potenie			

§) pozri časť 4.3

*) ďalšie informácie pozri v časti 4.4

**) súvislosť s Androcurom nebola určená

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Počas liečby Androcurom Depot sa znižuje pohlavný pud a potencia a je potlačená funkcia gonád. Tieto zmeny sú po ukončení liečby reverzibilné.

Androcuro Depot v dôsledku antiandrogénneho a antigonádotropného účinku postupne inhibuje v priebehu niekoľkých týždňov spermatogenézu. Spermatogenéza sa postupne opäť obnoví počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby.

Androcuro Depot môže viesť ku gynekomastii (čiastočne spojenej s citlivosťou bradaviek na dotyk), ktorá zvyčajne ustúpi po vysadení lieku.

Dlhodobý deficit androgénov vyvolaný Androcurom Depot môže viesť, podobne ako iné typy antiandrogénnej liečby, k osteoporóze.

V súvislosti s používaním cyproterónium-acetátu bol hlásený výskyt meningiómov (jednotlivých a viacnásobných) (pozri časť 4.4).

Na opis niektorých uvedených nežiaducich účinkov sa použila najvhodnejšia MedDRA terminológia (verzia 8.0). Synonymá alebo súvisiace stavy nie sú uvedené, no majú sa tiež zohľadniť.

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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Štúdie akútnej toxicity po jednorazovom podaní preukázali, že cyproterónium-acetát, liečivo Androcuru Depot, možno klasifikovať ako prakticky netoxický. Riziko akútnej intoxikácie sa neočakáva ani po náhodnom podaní mnohonásobne vyššej dávky než je terapeutická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiandrogény, čisté
ATC kód: G03HA01

Androcur Depot je hormonálny liek s antiandrogénnym účinkom. Počas liečby Androcurom Depot sa znižuje pohlavný pud a potencia a je potlačená funkcia gonád. Tieto zmeny sú po ukončení liečby reverzibilné.

Cyproterónium-acetát kompetitívne inhibuje účinok androgénov na androgén-dependentných cieľových orgánoch, napr. chráni prostatu pred vplyvom androgénov z gonád a/alebo z kôry nadobličiek.

Cyproterónium-acetát má centrálnu inhibičnú účinok. Antigonádotropný účinok vedie k zníženiu syntézy testosterónu v testes, a preto znižuje sérovú koncentráciu testosterónu.

Po použití vyšších dávok cyproterónium-acetátu sa občas prejavila tendencia mierneho zvýšenia hladín prolaktínu.

Meningióm

Na základe výsledkov francúzskej epidemiologickej kohortovej štúdie bola pozorovaná súvislosť medzi cyproterónium-acetátom a vznikom meningiómu závislá od kumulatívnej dávky. Táto štúdia vychádzala z údajov francúzskeho Národného fondu zdravotného poistenia (CNAM) a zahŕňala populáciu 253 777 žien užívajúcich tablety s obsahom 50 až 100 mg cyproterónu. Výskyt meningiómu liečeného chirurgicky alebo rádioterapiou sa porovnával u žien exponovaných vysokým dávkam cyproterónium-acetátu (kumulatívna dávka ≥ 3 g) a žien exponovaných nízkym dávkam

cyproterónium-acetátu (kumulatívna dávka < 3 g). Preukázal sa vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou.

Kumulatívna dávka cyproterónium-acetátu	Miera výskytu (v pacientorokoch)	HR _{adj} (95 % IS) ^a
Mierna expozícia (< 3 g)	4,5/100 000	Ref.
Expozícia ≥3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 až 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 až 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
viac ako 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Upravené na základe veku ako časovo závislej premennej a užívania estrogénu pri inklúzii

Napríklad, kumulatívna dávka 12 g, môže zodpovedať 1-ročnej liečbe 50 mg denne počas 20 dní každý mesiac.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní sa cyproterónium-acetát pomaly a úplne uvoľní z intramuskulárneho depotného ložiska.

Absolútna biologická dostupnosť cyproterónium-acetátu po i.m. injekcii sa môže označiť ako úplná.

Distribúcia

Maximálne hladiny liečiva v sére 180 ± 54 ng/ml (SD) sa dosiahnu po asi 2 až 3 dňoch. Potom sérové hladiny liečiva klesali s konečným polčasom $4 \pm 1,1$ dňa (SD). Celkový klírens cyproterónium-acetátu zo séra sa stanovil na $2,8 \pm 1,4$ ml/min/kg (SD).

Cyproterónium-acetát sa takmer výlučne viaže na plazmatický albumín. Asi 3,5 - 4% z celkových koncentrácií liečiva v plazme sú prítomné vo voľnej forme. Keďže väzbový proteín je nešpecifický, zmeny v hladine SHBG (sex hormone binding globulin) farmakokinetiku cyproterónium-acetátu neovplyvnia.

Vzhľadom na dlhý polčas úplného vylúčenia z plazmy (séra) a dávkovací interval 7 dní možno počas opakovaného podávania očakávať kumuláciu cyproterónium-acetátu v sére. Rovnováha medzi uvoľňovaním lieku z depotného ložiska a jeho vylučovaním sa dá očakávať po asi piatich týždňoch.

Biotransformácia

Cyproterónium-acetát sa metabolizuje rôznymi cestami vrátane hydroxylácie a konjugácie. Hlavný metabolit v ľudskej plazme je 15β- hydroxyderivát. Prvá fáza metabolizácie cyproterónium-acetátu je prevažne katalýzou prostredníctvom cytochrómu P450 enzýmu CYP3A4.

Eliminácia

Určitá časť dávky sa nezmenená vylúči žľou. Väčšina dávky sa však vylúči vo forme metabolitov močom a stolicou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systemová toxicita

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

Dočasná inhibícia fertility u samcov potkanov po dennej perorálnej liečbe v žiadnom prípade neznamena, že liečba Androcurom Depot vedie k poškodeniu spermií, ktoré by mohlo byť príčinou malformácií alebo poškodenia fertility u potomstva.

Genotoxicita a karcinogenita

Uznávané prvolíniové testy genotoxicity s cyproterónium-acetátom poskytli negatívne výsledky. Ďalšie testy však ukázali, že cyproterónium-acetát je schopný tvoriť adukty s DNA (a zvýšiť reparačnú aktivitu DNA) v pečenej bunkách potkanov a opíc a tiež v čerstvo izolovaných ľudských hepatocytoch, kým v pečenej bunkách psa bola hladina aduktov s DNA veľmi nízka.

Tvorba aduktov s DNA sa vyskytuje pri systémových expozíciách cyproterónium-acetátu, a jej výskyt možno očakávať pri odporúčanom dávkovaní. *In vivo* bol v dôsledku liečby cyproterónium-acetátom u samíc potkanov zvýšený výskyt fokálnych, možno prekancerózných poškodení pečene, ktoré sa vyznačovali zmenami bunkových enzýmov a u transgénnych potkanov nesúcich vo svojom génome bakteriálny gén ako cieľ mutácií bola zvýšená frekvencia mutácií.

Doterajšie klinické skúsenosti a správne vedené epidemiologické skúšania nepotvrdzujú zvýšenú incidenciu hepatálnych tumorov u ľudí. Ani výskumy karcinogenity cyproterónium-acetátu u hlodavcov neodhalili náznaky špecifického karcinogénneho potenciálu.

Musí sa však zohľadniť, že pohlavné steroidy môžu podporiť rast niektorých hormón-dependentných tkanív a nádorov.

Celkové dostupné údaje nevyvolávajú pochybnosti o vhodnosti použitia Androcuru Depot u ľudí, ak sa použije v súlade s pokynmi pre dané indikácie a v odporúčanom dávkovaní.

Experimentálna analýza po vyšších dávkach vyvolala na nadobličkách potkanov a psov účinky podobné kortikoidom, čo môže signalizovať podobné účinky u ľudí po najvyššej podanej dávke (300 mg/deň).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Benzylbenzoát, ricínový olej na injekciu.

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z hnedého skla s obsahom 3 ml, papierové priehradky, písomná informácia pre používateľa, škatuľa.

Veľkosť balenia: 3 ampulky po 3 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
513 73 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0293/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.07.2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08.02.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2020