

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOLSIN 50 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka obsahuje 50 mg pethidin-hydrochloridu v 1 ml nebo 100 mg ve 2 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

injekční roztok (injekce)

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován k léčbě silné akutní bolesti po těžkých úrazech, operacích a k léčbě chronické bolesti při maligních tumorech.

Používá se k paliativní léčbě nezvladatelné dušnosti – např. při selhání srdce, plicním edému, plicní embolii nebo karcinomu plic.

Uvolňuje spazmy hladkého svalstva zažívací soustavy a při ledvinové kolice.

Používá se k premedikaci před anestezií.

Používá se k tlumení bolestivých porodních kontrakcí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Intramuskulárně nebo subkutánně se při bolestech podává v dávce od 25 až 100 mg jednou až třikrát denně (odstup mezi dávkami je nejméně 4 hodiny). Intravenózně se velmi pomalu aplikuje ležícímu pacientovi 25-50 mg.

V porodnictví se podává 50-100 mg pethidinu intramuskulárně nebo subkutánně. Dávka se může po jedné až třech hodinách opakovat.

Denní terapeutická dávka je pro intramuskulární nebo subkutánní podání 50 až 200 mg, pro intravenózní aplikaci 50 až 150 mg.

Maximální jednotlivá dávka pethidinu při intramuskulárním podání je 150 mg, při intravenózním podání 100 mg.

Maximální denní dávka pethidinu při intramuskulárním a subkutánním podání je 500 mg, při intravenózní aplikaci 300 mg.

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou jater je třeba prodloužit na dvojnásobek interval mezi dávkami nebo redukovat dávku na 50 až 70 %.

Porucha funkce ledvin

Při snížené funkci ledvin (při poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min) je potřebné redukovat dávku na polovinu.

Starší pacienti

Starším pacientům je potřeba věnovat zvýšenou pozornost a počáteční i celková dávka má být snížena.

Pediatrická populace

Dětem se podává pethidin subkutánně nebo intramuskulárně v dávce 0,5 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Obvyklá terapeutická dávka pro děti do 1 roku je 5 mg, pro děti od 1 do 6 let je jednotlivá dávka 5 až 10 mg, pro děti 6 až 15leté 10 až 30 mg subkutánně nebo intramuskulárně 1 až 3krát denně.

K premedikaci se podává intramuskulárně 1 hodinu před úvodem do anestezie, výjimečně intravenózně 10 minut před celkovou anestézií. Nedoporučuje se k premedikaci dětem do 1 roku.

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Dolsin má být s pacientem v souladu s pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby, cílů léčby a plánu na ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu přípravkem Dolsin nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Přípravek Dolsin se nemá používat déle, než je nutné.

4.3 Kontraindikace

Podávání pethidinu je kontraindikováno u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- s poraněním hlavy s možným zvýšením intrakraniálního tlaku (pethidin může v důsledku deprese dýchání vyvolat cerebrální vazodilataci s následným zvýšením intrakraniálního tlaku),
- s feochromocytomem,
- s konvulzivním stavem (status epilepticus, tetanus),
- s akutní otravou alkoholem nebo s delirium tremens,
- s hrozcím kómatem při diabetické acidóze,
- s akutní supraventrikulární arytmií a akutním infarktem myokardu,
- s těžkou poruchou funkce jater,
- s porfyrií,
- s rizikem paralytického ileu,
- při léčbě inhibitory MAO a ještě dva týdny po jejím ukončení,
- při léčbě ritonavirem,
- při otravě křečovými jedy nebo lokálními anestetiky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pethidin může přechodně zvýšit cévní rezistenci a krevní tlak, proto se nemá používat při infarktu myokardu nebo při fibrilaci síní a supraventrikulární tachykardii, kdy může vyvolat rychlou odpověď komor.

K nežádoucím účinkům ohrožujícím život patří deprese dýchání, kóma, křeče a hypotenze. Při depresi dýchání je lékem volby opioidní antagonist naloxon při zabezpečení řízeným dýcháním.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxémie související se spánkem. V závislosti na dávce zvyšuje užívání opioidů riziko CSA. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

U pacientů nad 70 let může dojít v důsledku změněné vazby na bílkoviny, změněného distribučního objemu a zpomalené eliminaci ke zvýšení plazmatické koncentrace pethidinu. Při opakované aplikaci se proto doporučuje redukovat celkovou denní dávku na polovinu dávkování u dospělých.

Pacienti s cirhózou mohou mít po intravenózním podání až o polovinu sníženou clearance pethidinu a dvakrát prodloužený biologický poločas léčiva. Při opakovaném podávání je proto potřebné prodloužit na dvojnásobek interval mezi dávkami nebo redukovat dávku na 50 až 70 %.

U pacientů s poruchou funkce ledvin stoupá plazmatická koncentrace metabolitu norpethidinu, jenž má excitační působení na CNS a může vyvolat zvýšenou dráždivost nebo křeče. Zvýšené vylučování pethidinu a norpethidinu se dá dosáhnout acidifikací moče.

Poruchy jater a žlučových cest

Pethidin může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit riziko symptomů postižení žlučových cest a pankreatitidy. Proto se musí pethidin podávat s opatrností pacientům s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí dále při podávání přípravku pacientům

- s preexistující respirační insuficiencí (asthma bronchiale, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, retence bronchiálního sekretu),
- při Addisonově chorobě
- při hypothyroidismu
- s hypertrofií prostaty

Serotoninový syndrom

Vzhledem k možnému riziku vzniku serotoninového syndromu se pethidin nemá používat v kombinaci se serotonergními přípravky (viz bod 4.5).

Hyperalgezie

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v odpovědi na zvýšenou dávku pethidinu vzít v úvahu možnost opioidy indukované hyperalgezie. Může být indikováno snížení dávky nebo přehodnocení léčby.

Pediatrická populace

Pethidin má pomalejší rychlost eliminace a větší interindividuální variabilitu působení u novorozenců a mladších kojenců v porovnání se staršími dětmi a dospělými, což může vést k reakcím závislým na dávce, jako je respirační deprese. Pokud se zvažuje použití pethidinu u novorozenců nebo mladších kojenců (do 12 měsíců), je třeba zvážit všechny potenciální přínosy použití tohoto léčivého přípravku oproti riziku pro pacienta, které s ním souvisí.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Dolsin, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (*opionid use disorder*, OUD).

Opakované používání přípravku Dolsin může vést k poruše z užívání opioidů (OUD). Riziko vzniku OUD může zvýšit vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Dolsin může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) poruchy ze zneužívání návykových látek (včetně poruchy z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Dolsin a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2).
Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD.
Pokud se tyto příznaky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.
U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje i kontrolu současně používaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny).
U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci se specialistou na závislosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tlumivý účinek pethidinu na CNS mohou zesílit jiné centrálně tlumivé látky (alkohol, barbituráty, hypnotika, opioidní analgetika, neuroleptika, benzodiazepiny, antidepresiva, antihistaminika). Interakcí vzniká deprese CNS a deprese dýchání.

Současné podávání přípravku Dolsin s anticholinergiky nebo přípravky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení anticholinergních nežádoucích účinků.

Závažné nežádoucí účinky - excitovanost, hypertermie a křeče vznikají při současném podávání inhibitorů monoaminoxidázy (viz bod 4.3). Přesný mechanismus vzniku účinku není znám; předpokládá se, že příčinou je zvýšená tvorba norpethidinu vyvolaná inhibicí alternativní cesty biotransformace.

Současné podání s fenotiaziny může vyvolat závažný pokles krevního tlaku a depresi dechu.

Současná aplikace pethidinu s barbituráty vede indukčním působením barbiturátů ke zvýšenému množství neurotoxicky působícího norpethidinu.

Přípravek zvyšuje účinek perorálních antikoagulancií.

Při současně aplikaci s fenytoinem, jenž indukuje hepatální biotransformační enzymy, se zkracuje biologický poločas pethidinu a zvyšuje se tvorba norpethidinu.

Cimetidin redukuje clearance a distribuční objem pethidinu. Novější léčiva ze skupiny blokátorů H₂ - receptorů nemají tento nežádoucí účinek.

Současné podávání přípravku Dolsin s gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.

Serotonergní přípravky:

U pacientů používajících pethidin současně se serotonergními přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) byly zaznamenány případy serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nepříznivý vliv pethidinu na reprodukční funkce a vývoj plodu není v literatuře popsán. U novorozence matky s lékovou závislostí se po porodu mohou objevit abstinenční příznaky.

Pethidin má široké uplatnění při tlumení bolesti při porodu. Prochází placentární bariérou a může proto ohrozit novorozence útlumem dýchacího centra. Deprese je výraznější, pokud byl matce podán více než 1 hodinu před porodem. V plazmě se pethidin váže na kyselý glykoprotein. Novorozenci mají nízkou koncentraci tohoto vazebného proteinu, a proto mají velký podíl volného pethidinu. Vzhledem na nezralost biotransformačních enzymů nemá novorozenec schopnost N-demetylovat pethidin na norpethidin tak intenzivně jako dospělý. V moči novorozence se proto nachází více pethidinu než jeho metabolitu. Poločas eliminace pethidinu podaného při porodu je u matky přibližně 3 hodiny a u novorozence 22 hodin.

Pethidin přechází do mateřského mléka, relativní dávka, kterou dítě přijímá v mléce, byla zjištěna v rozmezí 0,6 – 6 % dávky užití matkou/kg hmotnosti/den. U kojených dětí matek, které dostaly

pethidin při epidurální analgesii, byly zjištěny plazmatické hladiny pethidinu a jeho metabolitu normeperidinu 1,4, resp. 0,4 % mateřské plazmatické hladiny.

Při srovnání projevů kojených dětí, jejichž matky dostaly po sekci pethidin a morfin v odpovídajících dávkách, byly děti matek, které užily pethidin, více utlumené. Novorozenci a nedonošené děti jsou více ohroženy možnými nežádoucími účinky pethidinu. Pokud žena kojí starší zdravé dítě, může užít jednotlivou dávku pethidinu. U kojeného dítěte je třeba sledovat zvýšenou spavost, chabé sání, event. dechové obtíže - pokud se objeví, je třeba léčbu ihned ukončit a matka musí vyhledat lékaře. Je-li nutná delší léčba, je vhodnější zvolit jinou látku.

Podávání pethidinu během porodu může způsobit opožděný nástup laktace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pethidin má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Při obvyklém dávkování se nežádoucí reakce vyskytují asi u 4 % pacientů. Nejfrekventovaněji se vyskytuje nauzea a zvracení, s frekvencí pod 1 % se objevuje zácpa, hypotenze, psychické změny spojené s dezorientací, ospalostí, zmateností. Mohou se také objevit sucho v ústech, pocení, zčervenání v obličeji, závratě, bradykardie, palpitace, ortostatická hypotenze, hypotermie, neklid, změny nálady, halucinace, mióza, retence moči a spasmus žlučovýchodů.

Excitační účinek na CNS způsobuje metabolit pethidinu – norpethidin, může vyvolat tremor, svalové záškuby nebo křeče. K nežádoucím účinkům jsou predisponováni především pacienti se zvýšenou křečovou pohotovostí v anamnéze, s insuficiencí ledvin a při dávce vyšší než 100 mg opakované v krátkých časových intervalech.

Pethidin má lokálně dráždivý účinek a jeho časté opakované podávání může způsobit fibrózu svalové tkáně.

Pethidin v analgetických dávkách tlumí dýchací centrum a snižuje jeho citlivost na CO₂. Snižuje hlavně dechový objem, dýchací frekvenci výrazně neovlivňuje.

Při vysokých dávkách může vzniknout výrazná deprese dýchání a hypotenze s cirkulačním selháním a prohlubujícím se kómatem.

Ty jsou vyvolány buď přímo působením pethidinu, nebo jde o oběhovou reakci způsobenou vyplavením histaminu. Liberace histaminu především po nitrožilním podání je častá.

Léková závislost

Opakované používání přípravku Dolsin, a to i v terapeutických dávkách, může vést k lékové závislosti. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Pethidin vyvolává lékovou závislost morfinového typu. Tolerance se vyvíjí pomaleji než na morfin. Abstinenci příznaky nastupují rychleji a trvají kratší dobu než při závislosti na morfin.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Minimální letální dávka popsána u člověka je 1 g pethidinu. Při závislosti na pethidin pacienti tolerují dávky 3-4 g denně. Předávkování se projevuje depresí CNS, stuporem až kómatem, Cheyne-Stokesovým dýcháním s cyanózou, studenou kůží, hypotermií a bradykardií. Po rychlé intravenózní injekci může dojít k apnoe se zástavou oběhu a k úmrtí. Excitační projevy se objevují především u pacientů s tolerancí na depresivní účinky pethidinu. Manifestují se zvýšenou muskulární aktivitou (záškuby, tremor), tachykardií, deliriem s dezorientací, halucinacemi a záchvaty typu grand mal. Při předávkování je potřebné doplnit objem plazmou nebo elektrolyty a zajistit řízené dýchání. Při útlumu dýchání je lékem volby opioidní antagonist naloxon. Podává se intravenózně v dávce 0,4 mg, v případě potřeby opakovaně v 2 - 3minutových intervalech. Počáteční doporučená dávka pro děti je 0,01 mg/kg. Acidifikace moče zvyšuje exkreci pethidinu z cirkulace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidní analgetika (anodyna), deriváty fenylnpiperidinu
ATC kód: N02AB02

Mechanismus účinku

Pethidin působí interakcí s opioidními receptory hlavně typu μ v mozkové kůře, thalamu, ve formatio reticularis, v limbicko-hypotalamickém systému, v periaqueductální šedi a v substantia gelatinosa. Aktivací receptorů dochází k hyperpolarizaci membrány nervových buněk nebo k inhibici excitačních neuronů. Nejvýrazněji se agonistický účinek projevuje na μ receptorech. Pethidin se váže na anionické místo v P-poloze jednoho ze třech vazebních míst opioidního receptoru. Anionické místo reaguje s dusíkem piperidinového řetězce a P-vazební místo váže přednostně hydroxylované aromatické jádro pethidinu. Výsledkem je aktivace μ 1 receptoru se supraspinální analgezií, sedací, euforií případně s dysforií. Působením na μ 2 receptory vyvolává léčivo miózu a depresi dechu. Afinita ke kappa receptoru je nižší, ale s výraznou odpovědí.

Pethidin má tlumivý účinek na CNS. Výrazně tlumí akutní a chronickou bolest, vyvolává celkovou uvolněnost, euforii. Aktivací kappa receptorů vzniká dysforie spojená s neschopností soustředit se, letargií a spavostí. Analgetický účinek pethidinu po subkutánním nebo intramuskulárním podání nastupuje asi po deseti minutách s vrcholem asi za 1 hodinu a trváním 2-4 hodiny.

Pethidin tlumí dýchání méně výrazně než morfin. Snižuje citlivost dýchacího centra na CO_2 . Vrchol dechové deprese se dostavuje asi o 1 hodinu po parenterálním podání a přibližně po 2 hodinách od aplikace se vrací k výchozím hodnotám, přestože minutový objem je snížen ještě i po 4 hodinách. Excitační účinek na CNS se projevuje tremorem, svalovými záškuby až křečemi. Pethidin aktivuje receptory hladkého svalstva žaludku a střev podobně jako jiné opioidy, avšak ve vztahu k analgetickému účinku s menší intenzitou. Po ekvianalgetické dávce je zvýšení tonusu Oddiho sfinkteru a biliárního tlaku méně výrazné než po morfinu.

Deprese dýchání a retence CO_2 vede k dilataci mozkových cév a tím ke zvýšení intrakraniálního tlaku. Dráždí chemorecepční zónu pro zvracení, čímž vyvolává nauzeu a zvracení.

Liberace histaminu způsobuje svědění, kopřivku v místě aplikace a systémově se projeví bronchospazmem a hypotenzí, což může mít závažné důsledky pro astmatického pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulárním podání jsou značné rozdíly ve vstřebávání, což v závislosti na místě aplikace, na muskulatuře, prokrvení a velikosti dávky ovlivňuje dosaženou maximální plazmatickou koncentraci. Systémová biologická dostupnost je 50 až 60 %, po intramuskulárním podání je biologická dostupnost 80-85 % a $t_{\max}$ je 1 hodina. Na plazmatické bílkoviny se váže asi 40 %. Distribuční objem je 4,2 l/kg. Pethidin se biotransformuje v játrech. Aktivní metabolit norpethidin má halucinogenní a konvulzivní účinky. Další metabolity jsou inaktivní.

Pethidin se vylučuje močí. Poločas eliminace je v průměru asi 5 hodin a ve stáří se prodlužuje.

Farmakokinetika pethidinu je změněná při onemocněních ledvin a jater, nebo při jejich snížené funkci vyvolané procesy stárnutí. Insuficience ledvin může být příčinou kumulace metabolitů. Výrazně se při ní prodlužuje poločas eliminace především norpethidinu, jeho plazmatická koncentrace stoupá. Hodnoty plazmatické clearance se snižují a poločas eliminace se prodlužuje při cirhóze a akutní virové hepatitidě.

Pethidin přechází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka.

Pediatrická populace

Byla provedena jednotlivá studie farmakokinetiky pethidinu¹ u 21 kojenců, kterým byla po operaci nebo během použití mechanické ventilace podána jednotlivá dávka 1 mg/kg. Ukázalo se, že hodnoty V_c , V_{ss} a $t_{1/2}$ se mezi jednotlivými kojenci velmi lišily, ale nebylo prokázáno, že by korelovaly s věkem, gestačním věkem, postkoncepčním věkem, tělesnou hmotností nebo velikostí povrchu těla. Bylo prokázáno, že clearance koreluje s věkem, gestačním věkem, postkoncepčním věkem, tělesnou hmotností nebo velikostí povrchu těla. Medián poločasu eliminace se ukázal být 10,7 hodin (rozmezí 3,3 až 59,4 hodin), medián clearance byl 8,0 ml/kg/min (rozmezí 1,8 až 34,9 ml/kg/min), medián objemu centrálního kompartmentu byl 2,4 l/kg (rozmezí 0,5 až 4,8 l/kg) a medián distribučního objemu v ustáleném stavu byl 7,2 l/kg (rozmezí 3,3 až 11,0 l/kg).

¹Pokela ML, Olkkola KT, Koivisto M, Ryhanen P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous meperidine in neonates and infants. Clin Pharmacol Ther 1992; 52(4):342-9

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K dispozici nejsou žádné další relevantní preklinické údaje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci, roztok hydroxidu sodného 100 g/l na úpravu pH.

6.2 Inkompatibility

Dolsin se nesmí míchat v jedné injekci s fenytoinem, barbituráty a aminofylinem, protože vznikají neúčinné komplexy.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla třídy I, vložka z PVC, krabička.

Velikost balení: 10 ampulí po 1 ml

10 ampulí po 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/764/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 2. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 7. 2026