SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bisoprolol-ratiopharm 10 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 10 mg bisoprololiumfumarátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Béžové mramorovité okrúhle bikonvexné tablety označené „10“ a s poliacou ryhou na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia.
Liečba ischemickej choroby srdca (angína pektoris)

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 5 mg raz denne. Zvyčajná dávka je Ak je potrebné, môže byť dávka zvýšená na 10 mg raz denne. Maximálna odporúčaná dávka je 20 mg raz denne. Dávkovanie sa má upravovať individuálne, predovšetkým podľa srdcovej frekvencie a úspechu terapie.

Dĺžka trvania liečby
Liečba bisoprololom je vo všeobecnosti dlhodobá.
Liečba bisoprololom nesmie byť skončená náhle, keďže toto môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu. Obzvlášť u pacientov s ischemickou chorobou srdca nesmie byť liečba náhle prerušená. Odporúča sa postupná redukcia dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene
U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a obličiek nie je úprava dávky zvyčajne potrebná.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nemá byť prekročená denná dávka 10 mg bisoprololiumfumarátu.

Starší pacienti
Zvyčajne nie je potrebné upravovať dávkovanie. Odporúča sa začať liečbu s najnižším možným dávkovaním.

Pediatrická populácia
Nie sú žiadne skúsenosti s použitím bisoprololu u detí, preto sa jeho použitie u detí neodporúča.

Prerušenie liečby
Liečba sa nemá náhle prerušiť (pozri časť 4.4). Dávkovanie sa má znižovať pomaly s týždňovým intervalom zníženia dávky na polovicu.

Spôsob podávania
Bisoprolol-ratiopharm 10 mg sú tablety určené na perorálne užitie.

4.3 Kontraindikácie

Bisoprolol je kontraindikovaný u pacientov s/so:
- precitlivenosťou na bisoprolol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- akútnym zlyhaním srdca alebo počas epizód dekompenzácie srdcového zlyhania, ktoré vyžadujú i.v. inotropnú liečbu;
- kardiogénnym šokom;
- A-V blokádou II. alebo III. stupňa (bez kardiostimulátora);
- syndrómom chorého sínusu;
- sinoatriálnou blokádou;
- symptomatickou bradykardiou (menej ako 60 úderov za min.);
- symptomatickou hypotenziou (systolický krvný tlak menej ako 100 mm Hg);
- ťažkou bronchiálnou astmou alebo ťažkou pľúcnou obštrukčnou chorobou;
- závažnou formou okluzívneho ochorenia periférnych tepien alebo závažnou formou Raynaudovho syndrómu;
- neliečeným feochromocytómom (pozri časť 4.4);
- metabolickou acidózou;
- závažným štádiom periférnej cirkulačnej nedostatočnosti a pri súbežnom užívaní inhibítorov MAO
  (výnimka: inhibítory MAO-B);
- kombináciou s floktafenínom a sultopridom (pozri časť 4.5);
- gravidita a laktácia, keďže nie sú doteraz dostatočné skúsenosti u ľudí. Pokusy na zvieratách nepotvrdzujú poškodenie v gravidite alebo u detí (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Obzvlášť u pacientov s ischemickou chorobou srdca sa liečba bisoprololom nemá ukončiť náhle, ak to nie je jasne indikované, pretože môže dôjsť k prechodnému zhoršeniu stavu.
Bisoprolol musí byť použitý s opatrnosťou u pacientov s hypertenziou alebo angínou pektoris a so sprievodným srdcovým zlyhaním.

Kombinácia s amiodarónom sa neodporúča pre riziko porúch automatizmu, kontraktility a poruchy vedenia srdcového vzruchu (supresia kompenzačnej reakcie sympatika).

Bisoprolol sa musí opatrne užívať pri:
- bronchospazme (astma bronchiale, obštrukčná choroba dýchacích ciest). Hoci kardioselektívne (β_1) β- blokátory môžu mať nižší účinok na pľúcne funkcie ako neselektívne β- blokátory, tak ako všetky β- blokátory, nemajú sa podávať pacientom s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest, ak pre ich použitie nie sú závažné klinické dôvody. Ak existujú dôvody na použitie, Bisoprolol- ratiopharm sa má použiť s opatrnosťou. Pri bronchiálnej astme alebo pri

iných chronických obštrukčných chorobách dýchacích ciest, ktoré môžu vyvolávať podobné symptómy, sa odporúča súbežná bronchodilatačná liečba. U pacientov s astmou sa príležitostne môže vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto bude možno potrebné zvýšiť dávku β_2-mimetík;
- u pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu si musí byť anesteziológ vedomý β-blokády. Ak je potrebné pred operáciou betablokačnú liečbu prerušiť, toto prerušenie má byť postupné a ukončené približne 48 hodín pred anestéziou,
- diabetes mellitus s veľkými výkyvmi hodnôt glykémie. Symptómy hypoglykémie môžu byť maskované (napr. tachykardia, palpitácie alebo potenie). Betablokátory môžu pri súbežnom užívaní s derivátmi sulfonylmočoviny ešte viac zvýšiť riziko vzniku závažnej hypoglykémie. Diabetických pacientov treba poučiť, aby si starostlivo sledovali hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5),
- tyreotoxikóze. Symptómy tyreotoxikózy môžu byť pri liečbe bisoprololom maskované,
- prísnom hladovaní,
- prebiehajúcej desenzibilizačnej liečbe. Tak ako aj iné β-blokátory bisoprolol môže zvýšiť citlivosť na alergény, ako aj závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalínom nemusí mať vždy očakávaný terapeutický účinok,
- A-V blokáde I. stupňa,
- Prinzmetalovej angíne pektoris. Boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1 selektivite, nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny, keď sa bisoprolol podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou.
- okluzívnom ochorení periférnych tepien. Zvýraznenie ťažkostí sa môže objaviť zvlášť na začiatku liečby,
- feochromocytóme (pozri časť 4.3). Pacientom s feochromocytómom možno podať bisoprolol až po blokáde α-receptorov,
- preexistujúcej alebo floridnej psoriáze. U pacientov so psoriázou alebo so psoriázou v anamnéze je nutné pred podaním betablokátorov (napr. bisoprololu) starostlivo zhodnotiť riziko a prínos tejto liečby.

Na začiatku liečby bisoprololom je potrebné pravidelné monitorovanie, najmä pri liečbe starších pacientov.

Liek obsahuje aktívnu látku, ktorá môže vyvolávať pozitívny výsledok kontrolného antidopingového testu.

Liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie
Floktafenín: Betablokátory môžu zabrániť kompenzačnej kardiovaskulárnej reakcii asociovanej s hypotenziou alebo so šokom, ktorý môže byť indukovaný floktafenínom.

Sultoprid: Bisoprolol sa nemá podávať súbežne so sultopridom pre zvýšené riziko vzniku ventrikulárnej arytmie.

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú
Antagonisty kalcia verapamilového typu a v menšej miere diltiazémového typu: Negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózna aplikácia verapamilu pacientom užívajúcim betablokátorovú liečbu môže viesť k závažnej hypotenzii a atrioventrikulárnemu bloku.

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (napr. klonidín, metyldopa, moxonidín, rilmenidín)*:* Súbežné užívanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže viesť k poklesu srdcovej frekvencie, zníženiu srdcového výdaja a k vazodilatácii. Náhle vysadenie liečby môže zvýšiť riziko „rebound hypertenzie“.

Inhibítory monoaminooxidázy (okrem inhibítorov MAO-B): Zvyšujú hypotenzívny účinok betablokátorov, ale aj riziko hypertenzívnej krízy.

Kombinácie, pri ktorých je nutná zvýšená opatrnosť
Antiarytmiká I. triedy (napr. dizopyramid, chinidín, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón*)*: Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia a môže sa zvýšiť negatívne inotropný účinok (vyžaduje sa prísne klinické a EKG monitorovanie).

Antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón): Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia.

Antagonisty kalcia (dihydropyridínové deriváty; napr. nifedipín): Súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie. U pacientov so srdcovým zlyhaním nie je možné vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho narušenia činnosti srdcových komôr (funkcia ventrikulárnej pumpy).

Parasympatomimetiká (vrátane takrínu): Súbežné užívanie môže predĺžiť čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšiť riziko bradykardie.

Lokálne betablokátory (napr. očné kvapky podávané pri liečbe glaukómu) môžu zvýšiť systémové účinky bisoprololu.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: Zosilnenie účinku znižujúceho glykémiu. Súbežné užívanie betablokátorov s derivátmi sulfonylmočoviny môže zvýšiť riziko vzniku závažnej hypoglykémie. Blokáda β-adrenoreceptorov môže maskovať symptómy hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Anestetiká: Potlačenie reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie. Pokračovanie β-blokády redukuje riziko arytmie pri zavedení a počas intubácie. Anesteziológ má byť informovaný o tom, že pacient užíva bisoprolol.

Srdcové glykozidy: Predĺženie času atrioventrikulárneho prevodu, zníženie srdcovej frekvencie.

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID): NSAID môžu znížiť hypotenzný účinok bisoprololu.

Inhibítory prostaglandín-syntetázy: Znižujú hypotenzívny účinok.

Deriváty ergotamínu: Exacerbujú poruchy periférnej cirkulácie.

Beta-sympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín): Kombinácia s bisoprololom môže znížiť účinky oboch liekov. Môže nastať hypertenzívna kríza alebo nadmerná bradykardia.

Sympatomimetiká, ktoré aktivujú β- aj α-adrenoreceptory: Kombinácia s bisoprololom môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku. Takéto interakcie sú pravdepodobnejšie v prípade neselektívnych ß-blokátorov.

V prípade alergie sa musia použiť vysoké dávky adrenalínu.

Užívaním spolu s antihypertenzívami, ako aj s inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny) môže dôjsť k zvýšeniu rizika hypotenzie.

Rifampicín: Môže nastať mierne skrátenie polčasu bisoprololu, pravdepodobne indukciou hepatálnych metabolizujúcich enzýmov. Zvyčajne nie sú potrebné úpravy dávok.

Baklofén: Zvyšuje antihypertenzívny účinok.

Jódové kontrastné látky: Betablokátor môže zabrániť kompenzačnej kardiovaskulárnej reakcii asociovanej s hypotenziou alebo šokom indukovaným jódovou kontrastnou látkou.

Kombinácie, ktoré treba zvážiť
Meflochinín: Zvýšené riziko bradykardie.

Kortikosteroidy: Znižujú antihypertenzívny účinok (cez mechanizmus retencie vody a sodíka).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Bisoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu mať škodlivé následky na graviditu, plod a/alebo novorodencov. Vo všeobecnosti blokátory β-adrenoreceptora redukujú placentárnu perfúziu, čo bolo asociované s retardáciou rastu, intrauterinnou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodencov môžu nastať nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia, bradykardia).

Ak je liečba blokátormi β-adrenoreceptora nutná, v tom prípade je lepšie použiť blokátor β-1-adrenoreceptora.

Bisoprolol sa nemá užívať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutné. Ak sa zváži, že je potrebná liečba bisoprololom, je potrebné monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo na plod je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Symptómy hypoglykémie a bradykardia sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 3 dní života.

Dojčenie
Nie je známe, či bisoprolol prechádza do materského mlieka u ľudí. Počas podávania bisoprololu sa preto neodporúča dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V štúdii u pacientov s koronárnou srdcovou chorobou neovplyvnil bisoprolol výkon pri riadení vozidiel. V závislosti od individuálnej odpovede pacientov na liečbu môže byť schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje znížená. To sa má zvážiť predovšetkým na začiatku liečby, pri zmene liečby alebo pri súčasnom požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce účinky sa všeobecne pripisujú farmakologickým vlastnostiam β-blokátorov.

Frekvencie nežiaducich účinkov sú zoradené nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000 vrátane jednotlivých hlásení), neznáme (z dostupných údajov).

Psychické poruchy
Menej časté: depresia, poruchy spánku
Zriedkavé: nočné mory, halucinácie

Poruchy nervového systému
Časté: závraty*, bolesť hlavy*

Zriedkavé:	synkopa

Poruchy oka

Zriedkavé:	zníženie tvorby sĺz (zvážiť u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky)
Veľmi zriedkavé:	konjunktivitída

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavé:	zhoršenie sluchu

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté:	poruchy AV vedenia; zhoršenie existujúceho srdcového zlyhania; bradykardia

Poruchy ciev

Časté:	pocit chladných a meravých končatín alebo znecitlivenia končatín
Menej časté:	hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté:	bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo s anamnézou obštrukčného ochorenia dýchacích ciest
Zriedkavé:	alergická rinitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté:	nauzea, vracanie, hnačka, zápcha

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé:	hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé:	hypersenzitívne reakcie (svrbenie, sčervenanie, vyrážka a angioedém)
Veľmi zriedkavé:	alopécia. Betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu, alebo vyvolať vyrážku podobnú psoriáze.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté:	svalová slabosť, svalové kŕče

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé:	erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté:	únava*
Menej časté:	asténia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé:	zvýšená hladina triglyceridov, zvýšená hladina pečeňových enzýmov (ALT, AST)

* Tieto symptómy sa objavujú najmä na začiatku liečby. Vo všeobecnosti sú mierne a zvyčajne vymiznú počas prvých 2 týždňoch.

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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy
Najčastejšie príznaky, ktoré je možné očakávať pri predávkovaní beta-blokátorom, sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna srdcová insuficiencia a hypoglykémia. V senzitivite na jednu vysokú dávku bisoprololu sú veľké individuálne odchýlky a pacienti so srdcovým zlyhaním sú pravdepodobne veľmi citliví.

Liečba
V prípade predávkovania sa musí liečba bisoprololom prerušiť a je potrebné postihnutému poskytnúť podpornú a symptomatickú liečbu. Musí sa zabrániť resorpcii bisoprololu v gastrointestinálnom trakte; možno použiť výplach žalúdka, adsorbenciá (aktívne uhlie) a preháňadlá (síran sodný). Dýchanie sa musí monitorovať a podľa potreby použiť aj umelé dýchanie. Bronchospazmus možno dobre liečiť bronchodilatačnou liečbou, ako napr. izoprenalín alebo beta-2-sympatomimetiká. Kardiovaskulárne komplikácie sa majú liečiť symptomaticky. AV blok (II. alebo III. stupeň) vyžaduje monitorovanie a infúziu izoprenalínu, eventuálne transvenózne zavedenie kardiostimulátora. Bradykardia sa môže liečiť atropínom alebo M-metyl-atropínom v infúzii. Pokles krvného tlaku alebo šok sa môžu liečiť vazopresormi a náhradou plazmy alebo expandérmi. Hypoglykémiu možno liečiť i.v. roztokmi glukózy.

Limitované údaje naznačujú, že bisoprolol je ťažko dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory, ATC kód: C07AB07

Bisoprolol je β1 selektívny betablokátor bez vnútornej sympatikomimetickej a membránu stabilizujúcej aktivity. Vykazuje len veľmi malú afinitu k beta 2- receptorom hladkej svaloviny bronchov a ciev rovnako ako k beta 2- receptorom zúčastňujúcim sa metabolickej regulácie. Pri bisoprolole sa vo všeobecnosti neočakáva vplyv na rezistenciu dýchacích ciest a beta -2 sprostredkované metabolické účinky. β1selektivita bisoprololu prekrýva celú šírku terapeutického rozmedzia.
Bisoprolol nemá výrazný negatívne inotropný efekt.
Bisoprolol dosahuje maximálny efekt 3-4 hodiny po perorálnom podaní. Výsledkom 10-12 hodinového polčasu bisoprololu je jeho 24-hodinová účinnosť po podaní raz denne.
Maximálny antihypertenzívny účinok bisoprololu sa vo všeobecnosti dosiahne po 2 týždňoch.
Pri akútnom podaní u pacientov s ischemickou chorobou srdca bez chronického srdcového zlyhávania, bisoprolol znižuje frekvenciu srdca a vývrhový objem, čím znižuje srdcový výdaj a spotrebu kyslíka.
Pri chronickom podávaní sa úvodná zvýšená periférna rezistencia znižuje. Okrem iného sa diskutuje o znížení plazmatickej renínovej aktivity ako o mechanizme účinku beta blokátorov.
Bisoprolol znižuje odpoveď na sympatoadrenergnú aktivitu blokádou kardiálnych betareceptorov. Toto spôsobuje zníženie frekvencie srdca a jeho kontraktility a tým zníženie spotreby kyslíka myokardom, čo je želaný efekt pri angíne pektoris s ischemickou chorobou srdca.
U pacientov s angínou pektoris blokovanie ß-receptorov znižuje aktivitu srdca, a tým znižuje spotrebu kyslíka.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

<u>Absorpcia</u>

Bisoprolol sa takmer kompletne (>90 %) absorbuje v gastrointestinálnom trakte. Spolu s veľmi nízkym efektom prvého prechodu pečeňou (asi 10%) je zabezpečená jeho približne 90% biologická dostupnosť.

Distribúcia
Distribučný objem je 3,5 l/kg. Väzba bisoprololu na proteíny plazmy je okolo 30 %.

Biotransformácia a eliminácia
Bisoprolol sa vylučuje z tela dvoma spôsobmi, 50 % sa metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Zvyšných 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Celkový klírens je približne 15 l/h. Polčas eliminácie z plazmy (10 – 12 hodín) umožňuje 24-hodinový účinok po podaní dávky jedenkrát za deň.

Pretože eliminácia je zabezpečovaná pečeňou a obličkami v rovnakom rozsahu, nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poškodením funkcie pečene alebo renálnou insuficienciou.

Linearita
Kinetika bisoprololu je lineárna a nezávislá od veku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Podobne ako ďalšie ß–blokátory, bisoprolol vo vysokých dávkach pôsobí toxicky na matku (pokles príjmu potravy a pokles telesnej hmotnosti) a embryo/plod (nárast incidencie resorpcií, zníženie pôrodnej hmotnosti novorodencov, retardovaný psychický vývoj, avšak vo vysokých dávkach teratogénneho účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý
krospovidón
béžové farbivo PB 27215 (monohydrát laktózy/červený oxid železitý/žltý oxid železitý (E 172)).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/PVC/PVDC blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100x1 alebo 100 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str.3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0015/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. február 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. marec 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026