

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alprostapint 20 µg/ml
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: alprostadil 20 µg v 1 ml.

Pomocná látka so známym účinkom: etanol, bezvodý 788 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alprostapint 20 µg/ml je určený pre dospelých.

Liečba periférneho arteriálneho ochorenia podľa Fontaina (štádium III a IV), ak liečba za účelom rozšírenia cievneho priesvitu nie je možná alebo nie je účinná.

Intravenózne použitie sa neodporúča v štádiu IV periférnej arteriálnej okluzívnej choroby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Intravenózna liečba v štádiu III

Na základe doteraz získaných skúseností je možné intravenóznou liečbu alprostadilom uskutočniť podľa nasledujúcej schémy:

Obsah 2 ampuliek, každá s obsahom 1 ml Alprostapintu 20 µg/ml (40 µg alprostadilu) sa rozpustí v 50 – 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného, aby sa získal číry, bezfarebný roztok, ktorý sa podáva intravenóznou infúziou počas 2 hodín (=333 ng/min.: pri rýchlosti infúzie 0,4 – 2 ml/min, objem 50 ml sa má podávať pomocou infúznej pumpy). Táto dávka sa podáva intravenózne dvakrát denne.

Alternatívna dávkovacia schéma: aplikácia jednej infúzie jedenkrát denne pripravenej z 3 ampuliek Alprostapintu 20 µg/ml (60 µg alprostadilu) rozpustených v 50 – 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného počas 3 hodín (= 333 ng/min.: pri rýchlosti infúzie 0,3 – 1,4 ml/min; objem 50 ml sa má podávať pomocou infúznej pumpy).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (hodnoty kreatinínu $>132,6 \mu\text{mol/l}$, GFR $< 90 \text{ ml/min}$) sa má intravenózna liečba začať 1 ampulkou Alprostadintu $20 \mu\text{g/ml}$ ($20 \mu\text{g}$ alprostadilu) v 25 – 50 ml izotonického roztoku chloridu sodného dvakrát denne počas 2 hodín.

V závislosti od celkového klinického obrazu sa môže dávka v priebehu 2 – 3 dní zvýšiť na vyššie uvedené „normálne dávkovanie“.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a u pacientov s ochorením srdca sa má infúzia podať intravenózne prostredníctvom infúznej pumpy a nesmie presiahnuť 50 – 100 ml denne.

Intraarteriálna liečba v štádiách III a IV

Na základe doterajších zistení sa intraarteriálna liečba alprostadilom môže vykonávať podľa nasledujúcej dávkovacej schémy:

Začiatočná dávka je 1/2 ampulky Alprostadintu $20 \mu\text{g/ml}$ (10 mikrogramov alprostadilu) zriedenej v 50 ml izotonického roztoku chloridu sodného raz denne pomocou infúznej pumpy počas 60 – 120 minút i.a. infúziou (=167 ng/min s infúziou $0,83 \text{ ml/min}$ alebo 83 ng/min s infúziou $0,42 \text{ ml/min}$). Ak je to potrebné (konkrétne v prítomnosti nekrózy) a ak je infúzia dobre znášaná, dávka sa môže zvýšiť na 1 ampulku ($20 \text{ mikrogramov alprostadilu}$) v 50 ml izotonického roztoku chloridu sodného s rovnakým trvaním infúzie (= 333 ng/min pre infúziu $0,83 \text{ ml/min}$ alebo 167 ng/min pre infúziu $0,42 \text{ ml/min}$). Táto dávka sa podáva i.a. raz denne.

Ak sa na intraarteriálnu infúziu použije zavedený katéter, odporúča sa, v závislosti od tolerance a závažnosti ochorenia, dávka $0,1$ až $0,6 \text{ ng/kg telesnej hmotnosti/min}$ podaná infúznou pumpou počas 12 hodín (zodpovedá $\frac{1}{4}$ – $1\frac{1}{2}$ Alprostadintu $20 \mu\text{g/ml}$).

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov nad 65 rokov sa liečba podáva podľa základnej dávkovacej schémy.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Liečba je kontraindikovaná pre pacientov s príznakmi akútnej poruchy funkcie pečene alebo so známou ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Alprostadint $20 \mu\text{g/ml}$ je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na intraarteriálne a intravenózne použitie (infúziou) po nariadení pomocou vhodného roztoku, (pozri časť 6.6).

Pokyny na podávanie

Izotonický roztok chloridu sodného je vhodným základom pre intravenóznou a intraarteriálnu infúziu. Porovnávacie štúdie s inými infúznymi roztokmi alebo inými liekmi sa neuskutočnili (pozri časť 6.2). Do infúzneho roztoku sa nesmú pridávať iné lieky.

Ak sa majú súčasne podať aj ďalšie lieky, je potrebné zvoliť na zavedenie do žily iné miesto. Ak to nie je možné, je potrebné vopred zabezpečiť kompatibilitu súčasne podávaných liekov.

Roztok pripravený na použitie má trvanlivosť 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2°C - 8°C) a nesmie byť vystavený svetlu. Roztoky staršie ako 24 hodín sa musia zlikvidovať.

Dĺžka liečby

Po 3 týždňoch liečby Alprostadintom $20 \mu\text{g/ml}$ je potrebné rozhodnúť, či ďalšia liečba bude klinickým prínosom. Pokiaľ nebol dosiahnutý terapeutický výsledok, má byť liečba ukončená. Celková dĺžka liečby nemá presiahnuť 4 týždne.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na alprostadil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- porucha funkcie srdca, ako je srdcové zlyhávanie New York Heart Association (NYHA) trieda III

- a IV, hemodynamicky významná arytmia, nedostatočne kontrolované ochorenie koronárnych ciev, nedostatočne kontrolované srdcové zlyhávanie, mitrálna a/alebo aortálna stenóza a/alebo insuficiencia aortálnej chlopne. Infarkt myokardu v anamnéze za posledných šesť mesiacov,
- pacienti s podozrením na edém pľúc alebo pacienti so srdcovým zlyhávaním s edémom pľúc v anamnéze, zisteným na základe klinického alebo rádiografického vyšetrenia,
 - ťažké chronické obštrukčné ochorenie pľúc (CHOCHP) alebo pľúcne venookluzívne ochorenie (PVOD),
 - diseminovaná pľúcna infiltrácia,
 - cievna mozgová príhoda v anamnéze v priebehu posledných šesť mesiacov,
 - závažná hypotenzia,
 - pacienti s poruchou funkcie obličiek (oligoanúria),
 - pacienti s príznakmi akútnej poruchy funkcie pečene (zvýšená hladina transaminázy alebo gamaglutamyltransferázy) alebo so známou ťažkou poruchou funkcie pečene (vrátane tejto poruchy v anamnéze),
 - sklon ku krvácaniu u pacientov s akútnym erozívnym alebo žalúdočným krvácaním a/alebo dvanástnikovým vredom, s polytraumami,
 - pacienti s intracerebrálnym krvácaním,
 - pred a pooperačná fáza alebo počas operácie,
 - tehotenstvo, laktácia a ženy, ktoré plánujú otehotnieť,
 - popôrodná fáza,
 - deti a dospievajúci,
 - pacienti s povinnou abstinenciou alkoholu,
 - všeobecne kontraindikovaná infúzna liečba (napr. pri kongestívnom zlyhávaní srdca, pri pľúcnom alebo mozgovom edéme a hyperhydratácii).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alprostadil môžu podávať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou periférnej arteriálnej okluzívnej choroby, sú oboznámení s modernými metódami monitorovania kardiovaskulárnych funkcií a majú k dispozícii príslušné vybavenie.

Pacienti, ktorí dostávajú alprostadil, majú byť počas podávania každej dávky starostlivo sledovaní. Majú sa vykonávať časté kontroly kardiovaskulárnych funkcií, vrátane monitorovania krvného tlaku, srdcovej frekvencie a v prípade potreby sledovanie telesnej hmotnosti a rovnováhy tekutín, meranie centrálného venózneho tlaku a echokardiografie.

U pacientov s poruchou srdcovej funkcie, súbežne užívajúcich antihypertenzívnu liečbu alebo u pacientov s ischemickou chorobou srdca sa majú počas liečby Alprostapintom 20 µg/ml a jeden deň po nej pozorne sledovať kardiovaskulárne parametre.

Pred prepustením musí mať pacient stabilizovaný kardiovaskulárny stav.

Pacienti s periférnymi opuchmi alebo s poruchou funkcie obličiek (hladiny kreatinínu > 1,5 mg/dl) majú byť starostlivo sledovaní (napr. rovnováha tekutín a funkčné vyšetrenie obličiek).

Aby sa predišlo prejavom hyperhydratácie, objem infúzie alprostadilu nemá prekročiť 50–100 ml/deň (infúzna pumpa) a čas infúzie uvedený v časti 4.2 sa má prísne dodržiavať.

Alprostadil sa nesmie podávať bolusovou injekciou, neriedený.

Alprostadil sa nesmie podávať ženám, ktoré môžu otehotnieť.

Aj keď na základe doterajších skúseností nie sú k dispozícii žiadne údaje o významných negatívnych účinkoch, alprostadil má sa podávať len pod prísny lekársky dohľad v nasledovných prípadoch:

- ťažká nedostatočnosť funkcie obličiek,
- nekontrolovaný diabetes mellitus,
- závažná cerebrovaskulárna insuficiencia,
- trombocytóza (množstvo trombocytov > 400 000/mikroliter),
- periférna polyneuropatia,
- cholelitiáza v anamnéze,

- vredová choroba v anamnéze,
- glaukóm,
- epilepsia.

Alprostadil sa má používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho ochorenia, vrátane erozívnej gastritídy, gastrointestinálneho krvácania a žalúdočných a/alebo dvanástnikových vredov alebo s anamnézou intracerebrálneho krvácania alebo iného krvácania (pozri časť 4.3).

U pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania, ako sú antikoagulanciá alebo inhibítory agregácie krvných doštičiek, sa odporúča opatnosť (pozri časť 4.5). U týchto pacientov je potrebné dôkladne sledovať prejavy a príznaky krvácania.

Tento liek obsahuje až 2 400 mg etanolu (alkohol) v maximálnej dávke (3 ampulky). Dávka troch ampuliek tohto lieku podávaná dospelému s hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 34 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) približne o 5,8 mg/100 ml. Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napr. propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov.

Keďže sa tento liek zvyčajne podáva pomaly počas 2–3 hodín, účinky alkoholu môžu byť znížené.

Deti a dospievajúci

Alprostadil je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nakoľko má alprostadil vazodilatačné vlastnosti a je *in vitro* slabým inhibítorom agregácie trombocytov, je potrebná opatnosť u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné vazodilatanciá, inhibítory agregácie krvných doštičiek, fibrinolytiká alebo antikoagulanciá. Antikoagulačný účinok alprostadilu môže zvýšiť účinok inhibítorov agregácie trombocytov a fibrinolytík.

Vzhľadom na potenciálne zvýšenie vazodilatačných účinkov, súčasné podávanie iných vazodilatancií sa môže uskutočniť len s intenzívnou kontrolou kardiovaskulárnych funkcií. Keďže alprostadil môže zvýšiť účinok akýchkoľvek liekov na zníženie krvného tlaku (napr. antihypertenzív, vazodilatancií), u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky, sa musí dôsledne sledovať krvný tlak.

Účinok liekov používaných na liečbu ischemickej choroby srdca môže byť zosilnený.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku, ktoré budú dostávať Alprostadil, sa má odporučiť, aby počas liečby používali účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Alprostadil je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Alprostadil je počas laktácie kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Fertilita

Uskutočnili sa predklinické štúdie fertility a pri odporúčanej klinickej dávke alprostadilu sa neočakáva žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alprostapint môže spôsobiť pokles systolického krvného tlaku, a preto má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť na túto skutočnosť upozornení a majú byť poučení, že je potrebná zvýšená opatrnosť pri vedení motorových vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú stanovené podľa nasledovných frekvencií:

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 $< 1/1000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Počas podávania alprostadilu sa môžu pozorovať nasledovné vedľajšie účinky:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: reverzibilná zmena laboratórnych ukazovateľov

Menej časté: zvýšený CRP(C-reaktívny proteín)

Zriedkavé: leukopénia, leukocytóza, zvýšenie trombocytov, trombocytopenia

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Menej časté: závraty, celková slabosť, únava

Zriedkavé: stavy zmätenosti, kŕče, záchvaty kŕčov mozgového pôvodu

Neznáme: mozgovo cievna príhoda

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: zmeny krvného tlaku (hlavne hypotenzia), tachykardia, angína pectoris, búšenie srdca

Zriedkavé: arytmia, biventrikulárne srdcové zlyhávanie

Neznáme: infarkt myokardu

Poruchy ciev

Neznáme: krvácanie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: apnoe

Zriedkavé: akútny pľúcny edém, bradypnoe, hyperkapnia

Neznáme: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: gastrointestinálne reakcie (napr. vracanie, nauzea, hnačka, bolesť brucha, anorexia)

Zriedkavé: hyperplázia sliznice antra žalúdka, možná obštrukcia pyloru

Neznáme: gastrointestinálna hemorágia

Poruchy pečene a žľazových ciest

Zriedkavé: abnormality pečeňových enzýmov, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transamináz)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: sčervenanie, opuch, návaly horúčavy

Menej časté: alergické reakcie (napr. kožná hypersenzitivita ako vyrážka, svrbenie, ťažkosti s kĺbmi, pocit horúčavy, zimnica, potenie, horúčka)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: artralgia

Veľmi zriedkavé: reverzibilná hyperostóza dlhých kostí po viac ako 2 – 4 týždňovej liečbe

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: bolesť, po intraarteriálnom podaní: pocit tepla, pocit opuchu, lokalizovaný edém, parestézia

Menej časté: po intravenóznom podaní: pocit tepla, pocit opuchu, lokálny opuch v mieste podania infúzie alebo na príslušnej končatine, parestézia, sčervenanie žily v mieste podania infúzie, flebitída v mieste vpichu. Tieto nežiaduce účinky sú väčšinou reverzibilné a môžu sa zmierniť redukciou dávky.

Zriedkavé: trombóza v mieste vpichu katétra, lokalizované krvácanie.

Veľmi zriedkavé: anafylaxia/anafylaktoidné reakcie.

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

Príznaky predávkovania

V prípade predávkovania alprostadilom sa môžu vyskytnúť nasledujúce systémové príznaky: zvýšený výskyt nežiaducich účinkov, pokles krvného tlaku s reflexnou tachykardiou, vazovagálna synkopa s kožnou bledosťou, potením, nauzeou a vracaním.

Lokálne príznaky môžu byť bolesť, opuch a sčervenanie v okolí žily, do ktorej je zavedená infúzia.

Liečba predávkovania

Ak sa objavia príznaky predávkovania, infúzia sa musí redukovať alebo okamžite ukončiť.

Liečba predávkovania je symptomatická a zvyčajne nie je potrebná, nakoľko alprostadil sa rýchlo metabolizuje.

V prípade vzniku hypotenzie sa má pacient uložiť do polohy ležmo na chrbte a jeho dolné končatiny majú byť vo zvýšenej polohe. Ak príznaky pretrvávajú, má sa vykonať kardiovaskulárne vyšetrenie a sa má začať vhodná terapia. Ak je to potrebné, majú sa podať lieky stabilizujúce krvný obeh (napr. sympatomimetiká). V prípade závažných kardiovaskulárnych príhod (napr. ischemia myokardu, zlyhanie srdca) sa má infúzia okamžite zastaviť a majú sa začať núdzové opatrenia/liečba. Pacient má byť prepustený len v stabilizovanom kardiovaskulárnom stave.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, iné kardiaká, prostaglandíny

ATC kód: C01EA01

Mechanizmus účinku

Alprostadil, prostaglandín E₁, stimuluje prekrvenie ischemickej končatiny relaxáciou arteriál a prekapilárnych sfinkterov. Tým sa zlepšujú prietokové vlastnosti krvi, zvyšuje sa flexibilita erytrocytov a dochádza k inhibícii ich agregácie. Táto aktivácia trombocytov je efektívne inhibovaná ich agregáciou, deformovateľnosťou a sekréciou substancií z granúl týchto buniek. Súčasne sa zvyšuje fibrinolytická aktivita, ktorá je dôsledkom stimulácie plazminogénového aktivátora.

Alprostadil inhibuje syntézu cholesterolu v závislosti od dávky a vyvoláva zníženie aktivity LDL receptora, redukuje bunkovú absorpciu cholesterolu. Alprostadil zvyšuje prívod kyslíka a glukózy a umožňuje zlepšené využívanie týchto látok v ischemických tkanivách.

Infúzia Alprostapintu pri okluzívnej chorobe periférnych tepien vedie k oslabeniu alebo k úplnej úľave

od pokojových bolestí a tiež k čiastočnému alebo úplnému zahojeniu ischemických ulcerácií. Priaznivý stav, ktorý bol dosiahnutý v priebehu liečby pretrváva až jeden rok po ukončení liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Keďže alprostadil sa podáva i.v., resp. i.a., jeho biologická dostupnosť je 100 %.

Distribúcia

Alprostadil sa metabolizuje veľmi rýchlo a distribuuje sa do celého tela, s výnimkou centrálného nervového systému.

Biotransformácia

Alprostadil má veľmi krátky eliminačný polčas *in vivo* (približne 30 sekúnd).

Asi 80 % systémovo cirkulujúceho alprostadilu sa metabolizuje pri prvom prechode pľúcami (predovšetkým β a ω -oxidáciou).

Eliminácia

Eliminačný polčas je 1,6 hodín. Metabolity sa vylučujú prevažne obličkami (64 – 73 % za 24 hodín). 15 % sa vylúči stolicou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Príslušné skúšky na genotoxicitu nepreukázali mutagénny potenciál alprostadilu.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili z dôvodu terapeutической dĺžky užívania, ako aj výsledkov štúdií chronickej toxicity a skúšok týkajúcich sa mutagenity.

Predklinické údaje nepreukázali žiadny teratogénny potenciál alprostadilu.

Nebol pozorovaný žiadny vplyv alprostadilu na fertilitu a postnatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol, bezvodý

kyselina jablčná

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v častiach 4.2. a 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Roztok pripravený na infúziu je stabilný počas 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (pri 2°C - 8°C) a je chránený pred svetlom. Po uplynutí 24 hodí sa musí roztok zneškodniť.

Fyzikálna a chemická stabilita nariedeného roztoku bola potvrdená počas 24 hodín pri teplote 2°C - 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek podať okamžite po prvom otvorení a nariedení. Ak sa pripravený infúzny roztok nespotrebuje ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania je zodpovedný používateľ. Čas uchovávania nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C). Uchovávať v papierovej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedá sklenená ampulka (hydrolytická trieda I podľa EP).

Veľkosť balenia: 5 ampuliek s obsahom 1 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

1 - 2 ampulky Alprostadintu (= 1 - 2 ml), resp. 3 ampulky (3 ml) sa zriedia s 50 - 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného za aseptických podmienok, aby sa získal číry bezfarebný roztok.

Tento roztok pripravený na podanie obsahuje 20 - 40 (resp. 60) mikrogramov alprostadilu.

Infúzny roztok sa má pripraviť bezprostredne pred podaním.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gebro Pharma GmbH.

Bahnhofbichl 13

A-6391 Fieberbrunn

Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0213/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júna 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025