

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rytmonorm 150 mg potahované tablety
Rytmonorm 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Rytmonorm 150 mg: Propafenoni hydrochloridum 150 mg v 1 potahované tabletě

Rytmonorm 300 mg: Propafenoni hydrochloridum 300 mg v 1 potahované tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku:

Rytmonorm 150 mg: Bílé až naředlé bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo 150.

Rytmonorm 300 mg: Bílé až naředlé bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo 300.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatické stavy tachykardiální supraventrikulární srdeční arytmie vyžadující léčbu, tj. tachykardie atrioventrikulárního spojení, supraventrikulární tachykardie u Wolff-Parkinson-Whiteova (WPW) syndromu nebo paroxysmální atriální fibrilace.

Závažná symptomatická ventrikulární tachyarytmie, je-li považována lékařem za stav ohrožující život.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování musí být přizpůsobeno individuálním požadavkům pacienta.

Pokud u pacientů dojde k významnému rozšíření QRS komplexu nebo ke vzniku atrioventrikulární blokády II. a III. stupně, musí být zváženo snížení dávky.

Dospělí

Pro fázi titrace dávek a pro udržovací léčbu pacientů s tělesnou hmotností cca 70 kg se doporučuje denní dávka 450–600 mg propafenon-hydrochloridu (odpovídá Rytmonormu 150 mg v dávce 3x 1 tableta až 2x 2 tablety denně a Rytmonormu 300 mg v dávce 3x ½ tablety až 2x 1 tableta denně). Příležitostně může být nutné zvýšení denní dávky propafenon-hydrochloridu na 900 mg (odpovídá Rytmonormu 150 mg v dávce 3x denně 2 tablety nebo Rytmonormu 300 mg v dávce 3x denně 1 tableta). U pacientů s nižší tělesnou hmotností je potřebné příslušným způsobem dávkování snížit. Ke zvýšení dávky se nesmí přistupovat dříve než po 3-4 dnech léčby.

Individuální udržovací dávka se stanovuje pod kardiologickým dohledem zahrnujícím monitorování EKG a opakované kontroly tlaku krve (ve fázi titrace dávky).

Starší populace

U pacientů této populace nebyly obecně pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti, nelze však vyloučit individuální vyšší citlivost, proto by tito pacienti měli být pravidelně monitorováni. Totéž se týká udržovací léčby. Jakékoliv nutné zvýšení dávky nesmí být provedeno dříve než po 5-8 dnech léčby.

Pacienti s poruchou funkce jater a/nebo ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin může docházet ke kumulaci léčivé látky v organismu i při podávání běžných terapeutických dávek. Titrační fázi propafenon-hydrochloridem je možno zahájit i u těchto pacientů při pečlivém monitorování EKG a klinickém sledování.

Způsob podání

Vzhledem k hořké chuti a lokálnímu anestetickému účinku propafenonu by se tablety měly polykat vcelku, bez rozkousání a měly by se zapít trochou tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Brugada syndrom v anamnéze (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření)
- Výskyt infarktu myokardu v předchozích 3 měsících
- Významné strukturální onemocnění myokardu
 - nekontrolované městnavé srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory nižší než 35%
 - kardiogenní šok, kromě šoku vzniklého na podkladě arytmiie
 - těžká symptomatická bradykardie
 - syndrom chorého sinu, defekty vedení v síních (sinoatriální blok), II. a III. stupeň
 - atrioventrikulárního bloku, intraventrikulární blok nebo raménkový blok (včetně
 - distálního bloku) bez implantovaného kardiostimulátoru
 - těžká hypotenze
- Manifestní nerovnováha elektrolytů (např. poruchy metabolismu draslíku)
- Těžká obstrukční choroba bronchopulmonální
- Myasthenia gravis
- Současná léčba ritonavirem

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Propafenon tak jako jiná antiarytmika může vyvolat proarytmogenní účinky, t. j. může vyvolat vznik nové arytmiie nebo zhoršit existující arytmiie (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby i v jejím průběhu je nutné každého pacienta elektrokardiograficky i klinicky sledovat, aby bylo možno zhodnotit odpověď na léčbu a rozhodnout o jejím dalším pokračování.

Při nasazení propafenon-hydrochloridu může dojít k demarkaci dosud latentního Brugada syndromu u dosud symptomatických nosičů nebo mohou být vyprovokovány změny v EKG podobné Brugada syndromu. Po zahájení léčby propafenonem je třeba provést EKG, aby bylo možno vyloučit změny, které Brugada syndrom napodobují.

Léčba propafenon-hydrochloridem může ovlivňovat jak rytmus, tak snímací práh kardiostimulátorů. Jejich činnost se proto musí kontrolovat a v případě potřeby se musí přístroj přeprogramovat. Existuje zde možnost konverze paroxysmální fibrilace síní na flutter síní s doprovodným blokem vedení 2:1 nebo převodem 1:1 (viz bod Nežádoucí účinky).

Podobně jako u ostatních antiarytmik třídy Ic mohou být pacienti s významným strukturálním defektem myokardu predisponováni ke vzniku vážných nežádoucích účinků, proto je propafenon-hydrochlorid u těchto pacientů kontraindikován (viz bod Kontraindikace).

Propafenon-hydrochlorid musí být podáván s opatrností pacientům s obstrukcí dýchacích cest, např. astmatem.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při kombinaci propafenon-hydrochloridu s lokálními anestetiky (např. při implantaci kardiostimulátorů nebo u chirurgických a dentálních výkonů) a dalšími léčivy, která působí inhibičně na tepovou frekvenci srdce a/nebo kontraktilitu myokardu (např. betablokátory, tricyklická antidepresiva), může dojít k zesílení nežádoucích účinků.

Současné podávání propafenon-hydrochloridu s léky metabolizovanými CYP2D6 (jako například venlafaxin) může vést ke zvýšeným hladinám těchto léků.

V průběhu léčby propafenon-hydrochloridem bylo zaznamenáno zvýšení koncentrací propranololu, metoprololu, desipraminu, cyklosporinu, teofylinu a digoxinu v plazmě nebo krvi. Pokud se vyskytnou známky předávkování, musí být dávky těchto léků adekvátně sníženy.

Hladinu propafenon-hydrochloridu mohou zvyšovat látky inhibující aktivitu enzymů CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, např. ketokonazol, cimetidin a chinidin, erythromycin a grapefruitová šťáva. Je-li propafenon-hydrochlorid podáván společně s inhibitory těchto enzymů, musí být zajištěno pečlivé monitorování pacientů a v případě potřeby musí dojít i k úpravě dávkování.

Kombinovaná terapie amiodaronu s propafenon-hydrochloridem může ovlivnit vedení vzruchu a repolarizaci a může vést k potencionálně proarytmickým abnormalitám. Je nutné upravit dávkování obou látek v závislosti na terapeutické odpovědi.

Během současného užívání propafenonu a lidokainu nebyl pozorován žádný výrazný dopad na farmakokinetiku těchto léků. Avšak při současném užívání propafenon-hydrochloridu a lidokainu bylo pozorováno zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém působením lidokainu.

Fenobarbital je známým induktorem CYP3A4. Během současného chronického užívání fenobarbitalu má být monitorována odpověď na terapii propafenon-hydrochloridem.

Současné podávání propafenon-hydrochloridu a rifampicinu může snižovat antiarytmickou účinnost propafenonu. K tomu dochází z důvodu snížení jeho plazmatické koncentrace.

Jelikož propafenon-hydrochlorid může zvyšovat účinek perorálních antikoagulancií (např. fenprokumonu, warfarinu) a tím vést k prodloužení protrombinového času, doporučuje se pečlivé monitorování srážlivosti krve u pacientů, kteří tato léčiva ve vzájemné kombinaci užívají. Pokud se vyskytnou známky předávkování, musí být dávky těchto léků adekvátně sníženy.

Ke zvýšení plasmatických hladin propafenonu může dojít při současném užívání propafenon-hydrochloridu spolu s SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), jako je fluoxetin a paroxetin. Současné podávání propafenon-hydrochloridu a fluoxetinu u rychlých metabolizátorů vede u S-propafenonu k vzrůstu C_{max} o 39% a AUC o 50% a u R-propafenonu k vzrůstu C_{max} o 71% a AUC o 50%.

K dosažení požadované terapeutické odpovědi mohou být dostatečně nižší dávky propafenonu.

Zvláštní skupiny populace

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Není známo, jestli rozsah interakcí pro pediatrickou populaci je podobný jako u skupiny dospělých pacientů.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní a dobře kontrolované studie o podávání propafenon-hydrochloridu těhotným ženám nejsou k dispozici. Propafenon-hydrochlorid se smí v průběhu těhotenství podat pouze v případě, kdy potenciální přínos léčby převýší možné riziko pro plod. Propafenon-hydrochlorid prochází přes placentární bariéru, jeho koncentrace v pupečnickové krvi dosahuje přibližně 30% koncentrace v krvi matky.

Kojení

Zda dochází k vylučování propafenonu do mateřského mléka, nebylo zkoumáno. Omezené údaje naznačují, že by k vylučování této látky do mateřského mléka docházet mohlo. Proto je nutno podávat propafenon-hydrochlorid kojícím matkám s opatrností.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zastřené vidění, závrať, únava a posturální hypotenze mohou ovlivnit rychlost reakcí pacienta a tím snížit jeho schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastějšími a velmi častými nežádoucími účinky hlášenými v souvislosti s léčbou propafenon-hydrochloridem jsou závrať, poruchy vedení vzruchu v srdci a palpitace.

Reakce z klinického hodnocení a postmarketingového sledování

Níže uvedená tabulka obsahuje nežádoucí účinky hlášené u propafenon-hydrochloridu v klinických studiích a v postmarketingovém sledování.

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií byly zjištěny minimálně u jednoho z 885 pacientů zařazených do 5 klinických studií fáze II a 2 studií fáze III s propafenon-hydrochloridem s prodlouženým uvolňováním. Předpokládá se, výskyt nežádoucích účinků a jejich četnost bude obdobná také u propafenon-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním.

Nežádoucí účinky, jejichž spojitost s užitím propafenon-hydrochloridu je přinejmenším možná, jsou uvedeny dle následující četnosti výskytu podle tříd orgánových systémů: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a není známo (nežádoucí účinky z postmarketingového sledování; jejich četnost nelze z dostupných údajů stanovit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny dle klesající závažnosti, pokud bylo závažnost možno stanovit.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie	Agranulocytóza Leukopenie Granulocytopenie

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/1000 až <1/100	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita ¹
Poruchy metabolismu a výživy			Snížení chuti k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Úzkost Poruchy spánku	Noční můry	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Závratě ²	Bolesti hlavy Dysgeusie	Synkopa Ataxie Parestézie	Konvulze Extrapyramidové příznaky Neklid
Poruchy oka		Zastřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Srdeční poruchy	Poruchy vedení vzruchu ³ Palpitace	Sinusová bradykardie Bradykardie Tachykardie Flutter síní	Komorová tachykardie Arytmie ⁴	Komorové fibrilace Srdeční selhání ⁵ Pokles tepové frekvence
Cévní poruchy			Hypotenze	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy		Bolesti břicha Zvracení Nauzea Průjem Zácpa Sucho v ústech	Distenze břicha Flatulence	Říhání Gastrointestinální poruchy
Poruchy jater a žlučových cest		Porucha funkce jater ⁶		Hepatocelulární poškození Cholestáza Hepatitida Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Kopřivka Pruritus Vyrážka Erytém	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Lupus-like syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektální dysfunkce	Pokles počtu spermií v ejakulátu ⁷
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolesti na hrudi Astenie Únava Horečka		

¹ Může se projevit cholestázou, krevní dyskrazií a vyrážkou.

² S výjimkou vertiga.

³ Včetně sinoatriálního bloku, atrioventrikulárního bloku a intraventrikulárního bloku.

⁴ Užití propafenonu může být spojeno s proarytmogenním účinkem, který se může projevit jako zvýšení srdeční frekvence (tachykardie) nebo komorová fibrilace. Některé z těchto arytmii mohou být život ohrožující a pokud toto fatální zakončení hrozí, mohou si vyžádat preventivní resuscitaci.

⁵ Může se objevit zhoršení preexistující srdeční insuficience.

⁶ Tento pojem zahrnuje abnormality funkčních jaterních testů, jako je zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), gama-glutamyltransferázy (GMT) a alkalické fosfatázy (ALP) v krvi.

⁷ Snížení počtu spermií v ejakulátu je reverzibilní po ukončení léčby propafenonem.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Srdeční příznaky

Toxické účinky propafenon-hydrochloridu se v myokardu projeví vznikem vzruchů a poruchami vedení, jako je například prodloužení intervalu PQ, rozšíření QRS, suprese automaticity sinusového uzlu, atrioventrikulární blokáda, komorová tachykardie, flutter komor, komorová fibrilace a srdeční zástava. Pokles kontraktility (negativně inotropní efekt) může způsobit hypotenzi, která může v závažných případech vést ke kardiovaskulárnímu šoku.

Jiné příznaky a symptomy předávkování: Při předávkování byla hlášena metabolická acidóza, bolesti hlavy, závratě, zastřené vidění, parestézie, třes, nauzea, zácpa, sucho v ústech a křeče. Bylo také hlášeno úmrtí.

V závažných případech otravy se mohou objevit tonicko-klonické křeče, parestézie, somnolence, kóma a zástava dechu.

Terapeutická opatření při předávkování

Z důvodu silné vazby propafenon-hydrochloridu na plazmatické proteiny (> 95%) a velkého distribučního objemu je hemodialýza neúčinná a pokusy o eliminaci léčiva z organismu pomocí hemoperfúze mají jen omezenou účinnost.

Kromě obecných urgentních opatření je třeba sledovat vitální stav pacienta na jednotce intenzivní péče a dle potřeby jej korigovat.

Ke kontrole srdečního rytmu a krevního tlaku se jako účinné ukázaly defibrilace, ale i infuze dopaminu a isoproterenolu. Křeče lze zmírnit intravenózním podáním diazepamů.

Užití celkových podpurných opatření, jako jsou mechanická podpora ventilace a nepřímá srdeční masáž, může být také zapotřebí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiarytmikum Ic třídy
ATC kód: C01BC03

Propafenon-hydrochlorid je antiarytmikum třídy Ic s určitou podobností struktury s betablokátory.

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Propafenon-hydrochlorid je antiarytmikum s membránu stabilizujícím a sodíkové kanály blokujícím účinkem (třída Ic dle Vaughan-Williamsovy klasifikace). Látka také vykazuje slabý inhibiční účinek vůči beta receptorům (třída II dle Vaughan-Williamsovy klasifikace). Propafenon-hydrochlorid snižuje rychlost nárůstu akčního potenciálu, a tak zpomaluje vedení impulzů (negativně dromotropní efekt); refrakterní fáze v předsíních, atrioventrikulárním uzlu i komorách se působením této látky prodlužuje. Propafenon-hydrochlorid prodlužuje refrakterní fázi akcesorních drah u pacientů trpících Wolff-Parkinson-Whiteovým (WPW) syndromem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Propafenon je racemickou směsí S- a R- propafenonu.

Absorpce

Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo 2–3 hodiny po podání propafenon-hydrochloridu. Propafenon je do značné míry presystémově metabolizován (účinkem CYP2D6 při prvním průchodu játry), takže jeho absolutní biologická dostupnost je závislá na velikosti dávky i na způsobu podání. Přestože ve studii s podáním jedné dávky potrava zvyšovala maximální plazmatické koncentrace a biologickou dostupnost, tak při podávání více dávek propafenonu u zdravých jedinců potrava neměla na biologickou dostupnost výrazný vliv.

Distribuce

Propafenon je rychle distribuován. Distribuční objem v ustáleném stavu se pohybuje mezi 1,9-3 l/kg. Vazba na plazmatické proteiny je závislá na koncentraci a snižuje se z 97,3 % při 0,25 µg/ml až do 81,3 % při 100 µg/ml.

Biotransformace a eliminace

Propafenon je metabolizován dvěma geneticky podmíněnými způsoby. U více než 90 % pacientů je látka metabolizována rychle a ve velkém rozsahu s poločasem eliminace 2-10 hodin (tzn. rychlí metabolizátoři). Dochází přitom ke vzniku dvou aktivních metabolitů; účinkem CYP2D6 vzniká 5-hydroxypropafenon a působením CYP3A4 a CYP1A2 vzniká N-depropylpropafenon (norpropafenon). U méně než 10 % pacientů je metabolismus propafenonu pomalejší, protože ke vzniku 5-hydroxypropafenonu nedochází buď vůbec, nebo jen velmi omezeně (tzv. pomalí metabolizátoři). Poločas eliminace kolísá mezi 2 až 10 hodinami u rychlých metabolizátorů, u pomalých metabolizátorů se pohybuje od 10 do 32 hodin. Clearance propafenonu je 0,67 – 0,81 l/h/kg.

Rovnovážného stavu je dosaženo za 3-4 dny, doporučené dávkování propafenon-hydrochloridu je pro všechny pacienty stejné, bez ohledu na jejich metabolický stav (pomalí versus rychlí metabolizátoři).

Linearita/ nelinearita

U rychlých metabolizátorů je vlivem saturevatelné hydroxylace (CYP2D6) farmakokinetika nelineární, u pomalých metabolizátorů je farmakokinetika lineární.

Inter/ intra variabilita subjektů

Značná individuální proměnlivost farmakokinetiky propafenon-hydrochloridu je dána velkou měrou efektem prvního průchodu játry a nelineární farmakokinetikou u rychlých metabolizátorů. Vzhledem

k velké variabilitě hladin léčiva v krvi je nutné dávku velmi pečlivě titrovat a věnovat mimořádnou pozornost možným klinickým a elektrokardiografickým známkám toxicity.

Starší populace

Expozice starších subjektů s normální funkcí ledvin propafenonu byla vysoce proměnlivá a významně se nelišila od zdravých mladých subjektů. Expozice 5-hydroxypropafenonu byla podobná, ale expozice glukoronidu propafenonu byla dvojnásobná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin byla expozice propafenonu a 5-hydroxypropafenonu podobná jako u zdravých subjektů, ale bylo pozorováno hromadění metabolitů glukoronidu. Pacientům s poruchou funkce ledvin by měl být propafenon-hydrochlorid podáván s opatrností.

Pacienti s poruchou funkce jater

Propafenon vykazuje zvýšenou perorální biologickou dostupnost a poločas u pacientů se sníženou funkcí jater. Dávka musí být těmto pacientům upravena.

Pediatrická populace

Clearance propafenonu (zdánlivá) u batolat a dětí od 3 dní do 7,5 roku se pohybuje v rozmezí od 0,13 do 2,98 l/h/kg po intravenózním a perorálním podání, bez jasné vazby na věk. Koncentrace v ustáleném stavu po perorálním podávání normalizovaných dávek propafenonu u 47 dětí ve věku od 1 dne do 10,3 roku (medián 2,2 měsíců) byly o 45 % vyšší u dětí starších jednoho roku v porovnání s těmi mladšími jednoho roku. Přestože zde byly velké rozdíly mezi jednotlivými subjekty, EKG monitoring se jeví pro stanovení dávky vhodnější než plazmatické koncentrace propafenonu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rytmonorm 150 mg a Rytmonorm 300 mg: Mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karmelosy, předbobtnalý kukuřičný škrob, hypromelosa 2910, magnesium-stearát, čištěná voda, makrogol 400, makrogol 6000, oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20, 50 a 100 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 12. 2022:

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

Od 1. 1. 2023:

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

13/133/85-B/C – 150 mg

13/133/85-C/C – 300 mg

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 4.1985 /

Datum posledního prodloužení registrace: 10.10.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 8. 2022