

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MORPHIN Biotika 1%  
injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje morfini hydrochloridum trihydricum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: přípravek obsahuje 0,129 mmol (tzn. 2,964 mg) sodíku v 1 ml injekčního roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

injekční roztok

Popis přípravku: čirá, bezbarvá nebo slabě nažloutlá tekutina

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Morfin je indikován k léčbě silné akutní bolesti, například po těžkých úrazech, popáleninách, po operacích, při akutní bolesti při infarktu myokardu, k léčbě nádorové bolesti a k premedikaci před anestezií.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### a) Dávkování novorozencům a dětem do 6 měsíců věku:

i.v. bolus u neventilovaných pacientů: 25 µg/kg, resp. 50 µg/kg u ventilovaných

i.v. kontinuální aplikace u neventilovaných pacientů: 5–7 µg/kg/h, resp. 10–15 µg/kg/h u ventilovaných.

##### b) Dávkování dětem

Dětem od 6-12 měsíců se aplikuje subkutánně nebo intramuskulárně 0,2 mg/kg. Pro děti ve věku 1-6 let je jednotlivá dávka 2-4 mg, pro děti 6-15leté 4-10 mg subkutánně nebo intramuskulárně.

##### c) Dávkování dospělým

Obvyklá jednotlivá terapeutická dávka morfinu je 10-20 mg intramuskulárně nebo subkutánně. Denní terapeutická dávka je 10-40 mg. Nejvyšší jednotlivá dávka je 20 mg, nejvyšší denní dávka je 60 mg subkutánně. Intravenózně se aplikuje, je-li potřebný rychlý účinek nebo při nedostatečném prokrvení (hypotenze, šok), velmi pomalu (4-5 minut) ležícímu pacientovi a dávka se snižuje o 1/3 až 1/2. Při dlouhotrvající bolesti se podává ve 4hodinových intervalech.

Při snížené funkci ledvin (pokles glomerulární filtrace pod 10 ml/min) je nutné dávku redukovat na polovinu. Při snížené funkci jater se prodlužuje interval mezi dávkami 1,5 až 2krát. Při dialýze není potřebné dávku upravovat.

#### Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Morphine Biotika je třeba se s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit ukončení léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud u pacienta již léčba přípravkem Morphine Biotika není nutná, doporučuje se dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinenčním příznakům. Pokud není k dispozici adekvátní kontrola bolesti, má se zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresse primárního onemocnění (viz bod 4.4).

#### Délka léčby

Přípravek Morphine Biotika se nemá používat déle, než je nezbytné.

### **4.3 Kontraindikace**

Podání léčivého přípravku je kontraindikováno při přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku, při poškozené funkci plic s útlumem dechového centra, chronické obstrukční chorobě bronchopulmonální, při paralytickém ileu a úrazech hlavy se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Opatrnost je nutná při bronchiálním astmatu, biliární kolice, otravě křečovými jedy a při hypertrofii prostaty. Morfin by se neměl podávat při terapii inhibitory monoaminoxidázy a ještě dva týdny po jejím ukončení. U pacientů s vážnou poruchou jater a narušenou funkcí ledvin je nutné dávky redukovat.

Při endokrinologických chorobách (Addisonova choroba, myxedém) je potřebné počítat se zvýrazněním a prodloužením účinku. Morfin se nemá podávat kojícím matkám a dětem do 6 měsíců.

#### Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Morphine Biotika, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované užívání přípravku Morphine Biotika může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Morphine Biotika může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Morphine Biotika 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 symptomech OUD. Pokud se tyto symptomy 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 kontrolu současně podávaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se symptomy OUD je nutno zvážit poradu s adiktologem.

Morfin má potenciál zneužití podobný jako v případě ostatních silných agonistických opioidů a je třeba jej používat se zvláštní opatrností u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog.

Příznaky závislosti lze minimalizovat úpravou dávky nebo lékové formy a postupným vysazením morfinu. Jednotlivé příznaky viz bod 4.8.

Riziko plynoucí ze souběžného užívání sedativních léčivých přípravků, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky

Souběžné užívání přípravku Morphin Biotika a sedativních léčivých přípravků, jako jsou benzodiazepiny či podobné léčivé přípravky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je třeba tyto sedativní léčivé přípravky souběžně předepisovat pouze pacientům, pro něž neexistují jiné možnosti léčby. Je-li rozhodnuto o předepsání přípravku Morphin Biotika souběžně se sedativními léčivými přípravky, je třeba použít nejnižší účinnou dávku, přičemž léčba by měla být co nejkratší.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat s ohledem na příznaky respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich ošetřující osoby o těchto příznacích (viz bod 4.5).

Akutní hrudní syndrom u pacientů se srpkovitou anémií

Vzhledem k možné souvislosti mezi akutním hrudním syndromem a užíváním morfinu u pacientů se srpkovitou anémií léčených morfinem během vazookluzivní krize je nutné pečlivě sledovat příznaky akutního hrudního syndromu.

Adrenální insuficience

Opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní adrenální insuficienci vyžadující sledování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky adrenální insuficience mohou zahrnovat např. nauzeu, zvracení, nedostatek chuti k jídlu, únavu, slabost, závrať nebo nízký krevní tlak.

Snížené hladiny pohlavních hormonů a zvýšená hladina prolaktinu

Dlouhodobé užívání opioidních analgetik může být spojeno se sníženými hladinami pohlavních hormonů a zvýšenou hladinou prolaktinu. Příznaky zahrnují snížené libido, impotenci nebo amenoreu.

Hyperalgezie, která neodpovídá na další zvýšení dávky morfinu, se může objevit zejména u vysokých dávek. Může být zapotřebí snížit dávku morfinu nebo změnit opioid.

Perorální antiagregační léčba inhibitory P2Y12

Během prvního dne souběžné léčby inhibitory P2Y12 a morfinem byla pozorována snížená účinnost léčby inhibitory P2Y12 (viz bod 4.5).

Rifampicin může snížit plazmatické koncentrace morfinu. Během léčby rifampicinem a po jejím ukončení je třeba monitorovat analgetický účinek morfinu a upravit dávky morfinu.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

V souvislosti s léčbou morfinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), která může být život ohrožující či fatální. Většina kožních nežádoucích účinků se vyskytla během prvních 10 dnů léčby. Pacienti mají být informováni o symptomech AGEP a musí být poučeni, aby v případě, že se u nich tyto příznaky objeví, vyhledali lékařskou pomoc.

Jestliže se objeví symptomy naznačující tyto kožní nežádoucí účinky, je nutné morfin vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Poruchy jater a žlučových cest

Morfin může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit intrabiliární tlak a zvýšit riziko vzniku symptomů žlučových cest a pankreatitidy.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Morfin je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří souběžně užívají jiné přípravky tlumící centrální nervový systém, včetně sedativ nebo hypnotik, celková anestetika (např. thiopental), fenothiaziny, jiné trankvilizéry, myorelaxancia, antihypertenziva, gabapentin nebo pregabalin a alkohol.

Mezi další látky s tlumivým účinkem na CNS patří: barbituráty, neuroleptika, antidepressiva, antihistaminika, inhibitory monoaminoxidázy, fysostigmin, neostigmin a amfetamin.

Jsou-li tyto léčivé přípravky užívány v kombinaci s obvyklými dávkami morfinu, mohou se objevit interaktivní účinky vedoucí k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci nebo kómatu. Je třeba omezit dávku a délku souběžného podávání (viz bod 4.4).

Účinek morfinu snižují opioidní smíšené agonisté-antagonisté a parciální agonisté (pentazocin, butorfanol, buprenorfin). U pacientů, kterým se dlouhodobě podává morfin, mohou uvedená léčiva vyprovokovat abstinenci příznaky.

Tricyklická antidepressiva, hlavně desipramin, potencují a prodloužují analgetický účinek morfinu. Morfin snižuje účinek diuretik uvolňováním antidiuretického hormonu a snižuje též účinek laxativ. Morfin zvyšuje toxicitu organofosfátů.

U pacientů s akutním koronárním syndromem léčených morfinem byla pozorována zpožděná a snížená expozice perorální antiagregační léčby inhibitory P2Y12. Tato interakce může souviset se sníženou gastrointestinální motilitou a může se vztahovat i na jiné opioidy. Klinický význam není znám, ale data naznačují potenciál snížené účinnosti inhibitoru P2Y12 u pacientů, kterým je současně podáván morfin a inhibitor P2Y12 (viz bod 4.4). U pacientů s akutním koronárním syndromem, u nichž nelze morfin vysadit a rychlá inhibice P2Y12 je považována za klíčovou, lze zvážit použití parenterálního inhibitoru P2Y12.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Fertilita

Ze studií na zvířatech vyplynulo, že morfin může snížit fertilitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

##### Těhotenství

Novorozence, jejichž matky užívaly opioidní analgetika během těhotenství, je třeba sledovat s ohledem na příznaky novorozeneckého syndromu z vysazení léku (abstinenci syndromu). Léčba může zahrnovat podávání opioidu a podpůrnou péči.

Morfin prochází placentární bariérou, a proto může ohrozit novorozence útlumem dýchacího centra, pokud se podá těsně před porodem. Novorozenci matek závislých na morfinu mají nižší porodní hmotnost a vyšší novorozeneckou úmrtnost. Po porodu se u nich mohou objevit abstinenci příznaky: abnormální reflexy, zvýšený svalový tonus, křeče, průjem, pocení.

##### Kojení

Do mateřského mléka se dostává méně než 1 % podané dávky.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k farmakodynamickým účinkům morfinu nepříznivě ovlivňuje pozornost, koordinaci pohybů a odpovědné rozhodování při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky s frekvencí není známo:

Poruchy imunitního systému:

- anafylaktoidní reakce

#### Poruchy nervového systému:

- alodynie, hyperalgezie (viz bod 4.4)
- hyperhidróza

#### Gastrointestinální poruchy:

- sucho v ústech
- pankreatitida

#### Psychiatrické poruchy:

- závislost

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

- syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom)

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

- akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

#### Respirační poruchy:

- syndrom centrální spánkové apnoe

#### Poruchy jater a žlučových cest:

- spasmus Oddiho svěrače

Při obvyklém dávkování se nežádoucí účinky vyskytují asi u 7 % pacientů, nejčastější je nauzea, zvracení a zácpa (3-4 %). Útlum dýchání, ospalost a zmatenost se objevuje přibližně u 2 %, pokles krevního tlaku asi u 0,5 % pacientů. Morfin může vyvolat biliární a uretrální spazmy, zčervenání v obličeji, závratě, bradykardii, tachykardii, palpitace, hypotermii, euforii, tělesnou slabost, bolest hlavy, poruchy spánku, zastřené vidění, miózu, poruchy chuti, snížení chuti k jídlu, alergické reakce v místě vpichu (pruritus, kopřivku) i celkové (bronchokonstrikce). Při vyšším dávkování může vzniknout výrazná deprese dýchání.

U pacientů s bronchiálním astmatem může morfin indukovat bronchospazmus.

#### Závislost na léku a syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom).

Opakované používání přípravku Morphin Biotika může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Náhlé přerušování podávání opioidu nebo podávání antagonistů opioidů může vyvolat abstinenční syndrom, který se někdy může rovněž vyskytnout mezi dávkami. Léčba viz bod 4.4.

Mezi fyziologické abstinenční příznaky patří: bolesti těla, třes, syndrom neklidných nohou, průjem, břišní kolika, nauzea, příznaky podobné chřipce, tachykardie a mydriáza. Mezi psychické příznaky patří dysforická nálada, úzkost a podrážděnost. V případě závislosti na lécích se často jedná o „bažení po léku“.

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Vnímavost na morfin je individuální a může klesnout u osob, které pravidelně užívají morfinové přípravky a drogy. Zvýšená citlivost je naopak u dětí do 2 let (hlavně útlum dýchání a paradoxní excitace) a u osob vyššího věku (útlum dýchání).

Průměrné plazmatické terapeutické koncentrace jsou 0,05 až 0,15 µg/ml. Příznaky intoxikace se mohou objevit při koncentracích 0,1 až 0,5 µg/ml, letální koncentrace jsou nad 1 µg/ml.

### Příznaky

Příznaky lehkého předávkování jsou euforie, ospalost, mióza a zpomalení činnosti střev. Těžké předávkování morfinem se projevuje charakteristickou trojicí příznaků: kóma, výrazný pokles dechové frekvence a mióza se špendlíkovitými zornicemi. V důsledku útlumu dýchání vzniká cyanóza s následnou hypoxií tkání, poškozením kapilár a rozvojem šokového stavu. K dalším projevům předávkování patří pokles teploty těla, relaxace kosterního svalstva, aspirační pneumonie a zapadnutí jazyka, který blokuje dýchací cesty. V důsledku respiračního selhání může nastat smrt. Při příznacích intoxikace je nutno odlišit symptomy vyvolané uvolněním histaminu, jež jsou charakterizovány hypotenzí, tachykardií a erytémem.

### Léčba

Léčba hypotenze, hypotermie a útlumu dýchání je symptomatická. Je třeba zabezpečit volné dýchací cesty a dostatečnou ventilaci. Při hypotenzii se podává izotonický roztok chloridu sodného nebo jiný náhradní roztok. Při nedostatečném účinku po doplnění tekutin je možné aplikovat dopamin v dávce 5-15 µg/kg/min. Specifickým antagonistou morfinu je naloxon, jenž může rychle odstranit příznaky otravy. Podává se v dávce 0,4-2,0 mg nitrožilně, dávka se opakuje v 2 až 3minutových intervalech až do probuzení pacienta, úpravy dýchání a návratu kašlacího reflexu. Účinek naloxonu trvá 2 až 3 hodiny. Je-li účinek naloxonu nedostatečný, je nutno pátrat po jiných příčinách klinického stavu (hypoglykémie, intoxikace jinými látkami). Při otravě morfinem se nepoužívají eliminační metody (peritoneální dialýza, hemodialýza, hemoperfuze).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetikum, anodynum.

ATC kód: N02AA01

#### Mechanismus účinku

Silný analgetický účinek morfinu je podmíněn agonistickým působením na opioidní receptory v mozkové kůře, thalamu, ve formatio reticularis, v limbicko-hypotalamickém systému v periakveduktální šedi a v substantia gelatinosa. Nejvýrazněji se agonistický účinek morfinu projevuje na **mí** a **kapa** receptorech. Méně výrazný je vliv na **sigma** a **delta** receptory. Morfin aktivací **mí<sub>1</sub>** receptorů vyvolává supraspinální analgezii, euforii a navodí lékovou závislost. Vlivem na **mí<sub>2</sub>** receptory vyvolává miózu, depresi dýchání, bradykardii a snížení střevní motility. Obsazením **kapa** receptorů navodí spinální analgezii, miózu a sedaci.

Počet subtypů µ-receptorů se mění s věkem – novorozenci a děti do 6 měsíců věku mají více **mí<sub>2</sub>** receptorů, což vysvětluje větší riziko vzniku nežádoucích účinků – deprese dýchání, křeče – po aplikaci morfinu u této věkové skupiny. Z dalších faktorů, které zvyšují riziko nežádoucích účinků opioidů v novorozeneckém věku jsou uváděny: snížená clearance, prodloužený poločas vylučování, zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry, snížená vazba na plazmatické proteiny (po intravenózní aplikaci se na plazmatické proteiny váže u dospělých průměrně 30 % z podaného morfinu, u novorozenců pouze 20 %) a snížený jaterní metabolismus.

Morfin vlivem na CNS výrazně tlumí akutní a chronickou bolest, způsobuje psychomotorický útlum, celkovou uvolněnost a euforii. Morfin tlumí dechový objem i frekvenci, snižuje citlivost dýchacího centra na CO<sub>2</sub>.

Mióza je excitační účinek morfinu zprostředkovaný aktivací **mí** a **kapa** receptorů jádra n. oculomotorius. Špendlíkovité zornice jsou typickým příznakem předávkování morfinem.

Morfin aktivuje receptory hladkého svalstva žaludku a střev, zvyšuje jejich tonus a redukuje peristaltiku. Tím se prodlužuje vyprazdňování žaludku. Snižuje žaludeční, biliární a pankreatickou sekreci. Prodloužením pasáže střevem se zvyšuje resorpce vody, čímž se zvyšuje viskozita stolice. Důsledkem

tohoto působení je úporná zácpa. Morfin vazodilatačním účinkem snižuje venózní návrat. Proto je výhodný při léčbě srdečního selhání a plicním edému.

Zvýšením kontrakce žlučníku a zvýšením tonusu Oddiho sfinkteru se zvyšuje biliární tlak. Kontrakcí sfinkteru močového měchýře může způsobit retenci moče.

Při chronickém podávání morfinu se vyvíjí tolerance, především na depresivní složky působení (analgetický účinek, deprese dýchání). Tolerance nevzniká na miotický účinek morfinu a na zácpu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Morfin se po subkutánním nebo intramuskulárním podání rychle vstřebává. Absorpce je opožděná při cirkulačním šoku.

Při subkutánním podání se vrchol účinku dosáhne po 50 až 90 minutách, při intramuskulárním podání po 30 až 60 minutách. Biologický poločas v plazmě je 2 hodiny, trvání účinku 4 až 5 hodin.

Při technice PCA (pacientem kontrolovaná analgezie) si pacient pomocí implantované pumpy nebo do podkožně implantovaného vstupu injikuje podle potřeby morfin. Tento způsob se používá především při léčbě akutní pooperační bolesti a chronické maligní bolesti.

Vazba na plazmatické bílkoviny je 25-35 %. Distribuční objem v rovnovážném stavu je  $3,3 \text{ l/kg} \pm 0,9$ . Přípravek se biotransformuje v játrech, hlavní metabolit je neaktivní morfin-3-glukuronid. Menší podíl tvoří aktivní metabolit morfin-6-glukuronid (asi 5 % aplikované dávky). Méně než 10 % podaného morfinu se vylučuje v nezměněné formě.

Poločas eliminace je asi 1,9 hodin. Vysoká clearance morfinu je podmíněna více jeho extrakcí než biotransformací, a proto přípravky s indukčním účinkem na jaterní enzymy nemají výrazný vliv na biotransformaci morfinu. Ani hepatální onemocnění nemá výraznější vliv na farmakokinetiku morfinu. Při poklesu clearance kreatininu pod 2 ml/min se plazmatický poločas prodlužuje více než 10krát. Hematoencefalická bariéra kontroluje průnik morfinu do mozku. Nástup účinku morfinu je delší než u jiných lipofilních opioidů.

Morfin prochází placentární bariérou, do mateřského mléka se vylučuje v malém množství, jež nedosahuje ani 1 % podané dávky.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Embryotoxické, cytotoxické, teratogenní a kancerogenní účinky přípravku nejsou známy.

U samců potkanů byla hlášena snížená fertilita a poškození chromozomů v gametách.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

chlorid sodný

glycin

dihydrát dinatrium-edetátu

voda pro injekci

kyselina chlorovodíková 35% (k úpravě pH)

### 6.2 Inkompatibility

Morfin je inkompatibilní s aminofylinem, heparinem, thiopentalem, pentobarbitalem, fenobarbitalem a metaraminolem, proto se nesmí mísit v jedné stříkačce.

Fyzikálně-chemická inkompatibilita (tvorba sraženin) byla prokázána mezi roztoky morfin-sulfátu a fluoruracilu.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

#### **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**

Bezbarvé skleněné ampulky, vložka z PVC, krabička.

Velikost balení:           10 ampulek po 1 ml  
                                  10 ampulek po 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní 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**

65/780/92-S/C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 11. 2010

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 12. 2023