

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amsidyl 75 mg/1,5 ml koncentrát a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje amsacrinum 50 mg.

Jedna injekční lahvička s 1,5 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje amsacrinum 75 mg.

Jeden ml koncentrátu po prvním naředění rozpouštědlem obsahuje amsacrinum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirá jasně oranžovočervená tekutina, pH koncentrátu je mezi 3,50 – 4,50.

Rozpouštědlo je čirý roztok, pH rozpouštědla je mezi 2,50 – 3,50.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Záchranná léčba refrakterní/relabující akutní myeloidní leukemie (AML) u dospělých v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu přípravkem Amsidyl má zahájit lékař, který má zkušenosti s cytostatickou léčbou, nebo má být zahájena ve spolupráci s ním. Před zahájením léčby musí být zkontrolována a zkorigována hladina sérového draslíku. Amsidyl se podává v kombinaci s dalšími cytostatiky. Doporučuje se, aby sérová hladina draslíku před podáním byla >4 mekv/l.

Indukční fáze: Optimální dávka je individuální a závisí na kombinaci. Obvyklá dávka v terapeutickém cyklu je $300-650$ mg/m² a je rozdělena do 3-7 dnů. Celková dávka v průběhu léčebného období nemá přesáhnout 750 mg/m². K dosažení remise může být nutný více než jeden terapeutický cyklus.

Konsolidační/udržovací fáze: Podávají se srovnatelné nebo o něco nižší dávky než v indukční fázi.

Porucha funkce ledvin

Při podávání amsacrinu pacientům s poruchou funkce ledvin se doporučuje zvýšená opatrnost. U pacientů s lehkou renální dysfunkcí se nedoporučuje žádná úprava úvodní dávky. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin má být zváženo snížení úvodní dávky o přibližně 20-30 %. Podle klinické toxicity mohou být nutné další úpravy dávek.

Porucha funkce jater:

Při podávání amsacrinu pacientům s poruchou funkce jater se doporučuje zvýšená opatrnost. U pacientů s mírnou jaterní dysfunkcí není potřeba žádná úprava úvodní dávky. U pacientů se středně

těžkou až těžkou poruchou funkce jater má být zváženo snížení úvodní dávky o přibližně 20-30 %. Podle klinické toxicity mohou být nutné další úpravy dávek.

Starší pacienti

Nejsou dostupné žádné relevantní informace týkající se vlivu věku na farmakokinetiku nebo snášenlivost amsakrinu.

Pediatrická populace

Amsakrin není schválen pro použití u pediatrické populace. Nejsou dostupné žádné relevantní informace týkající se vlivu věku na farmakokinetiku nebo snášenlivost amsakrinu.

Kontrolování léčby

V průběhu indukční fáze mají být pacienti stále pečlivě sledováni v nemocnici a má být prováděno jejich laboratorní monitorování. Mají být dostupné transfuze erytrocytů a trombocytů. Pravidelně mají být kontrolovány sérová hladina draslíku, EKG a jaterní a renální funkce.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Amsidyl musí být naředěn v 500 ml roztoku glukózy o objemu a podáván intravenózní infuzí po dobu 1-2 hodin. Při dávkách 125 mg/m² nebo vyšších má podání infuze trvat alespoň 90 minut.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Nesmějí být používány jiné roztoky než glukóza, Amsidyl není kompatibilní s chloridovými ionty. Při odebrání a přenášení koncentrovaných roztoků lze používat pouze skleněné injekční stříkačky.

Je třeba dodržovat opatrnost při zacházení s roztokem a jeho přípravě, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na amsakrin nebo deriváty akridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Zřejmá myelosuprese následkem cytostatické léčby nebo radioterapie.
- Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Amsakrin lze používat pouze za striktní kontroly specializovaného onkologa, a to nejlépe ve zdravotnických zařízeních se zkušenostmi s tímto typem léčby.

Myelosuprese

Amsakrin může způsobit závažnou myelosupresi, proto jsou nezbytné časté kontroly krve. Infekce a krvácení mohou být fatální. Při již existující myelosupresi způsobené léky má být amsakrin podáván s velkou opatrností a mají být prováděny další kontroly navíc. Dále může být nutné přerušit léčbu amsakrinem nebo snížit dávky, jestliže nastane příliš velký pokles počtu leukocytů nebo trombocytů. Mají být k dispozici transfuze erytrocytů a trombocytů a další prostředky pro léčbu myelosuprese.

Hyperurikemie

Amsakrin může navodit hyperurikemii v důsledku rychlého rozpadu neoplastických buněk. Doporučuje se pečlivé monitorování hladin kyseliny močové v krvi, zejména s ohledem na možné dopady na renální funkci. Před léčbou amsakrinem nebo souběžně s ní lze zvážit profylaktické snížení hladiny kyseliny močové.

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Toxicita přípravku podávaného v doporučených dávkách se zvyšuje při poruše funkce jater či ledvin. Před a v průběhu podávání je potřebné laboratorní posouzení jaterních a renálních funkcí. Monitorování jaterních funkcí má zahrnovat vyšetření hladin sérového bilirubinu, aminotransferáz (AST a ALT) a alkalické fosfatázy. Před podáváním (nejlépe 24 hodin) a pravidelně v průběhu podávání amsakrinu jsou doporučovány laboratorní testy jaterních funkcí. Navíc má být před podáním amsakrinu hladina sérového draslíku >4 mekv/l.

Nežádoucí účinky

Lékař si má být vědom alergických reakcí (anafylaxe, edému a kožních reakcí), gastrointestinálních problémů a epileptických záchvatů (epileptické záchvaty související s používáním amsakrinu, lze je léčit podle standardního režimu). V případě extravazace amsakrinu může nastat lokální nekróza (viz bod 4.8). Podráždění v místě vpichu injekce lze předejít nařazením amsakrinu ve větším objemu 5% glukózy a rozložením podání infuze do delšího časového období (minimálně po dobu 1 hodiny).

Srdeční funkce

Pro zjištění kardiotoxicity se doporučuje pečlivé sledování srdečního rytmu. U pacientů s hypokalemií je vyšší riziko komorové fibrilace. Riziko rozvoje arytmií lze minimalizovat zajištěním normální hladiny sérového draslíku okamžitě, před podáním a v průběhu podání amsakrinu.

Před podáním amsakrinu je třeba korigovat hypokalemií.

Přechodná hypomagnesemie může přispívat k riziku srdeční arytmií. Před podáním amsakrinu se doporučuje korigovat hladiny sérového hořčíku.

Porfyrie

V lékové databázi pro akutní porfyrii (Drug Database for Acute Porphyria) byl amsakrin označen jako možný porfyrinogen.

Laboratorní testy

Mají být pravidelně prováděna vyšetření kompletního krevního obrazu, testy jaterních a renálních funkcí a elektrolytů. Elektrolyty mají být opakovaně vyšetřovány každý den před léčbou.

U pacientů s rizikem syndromu nádorového rozpadu (TLS) (např. zvýšená hladina kyseliny močové před léčbou, zhoršené renální funkce nebo užívání nefrotoxických léků) se doporučuje posouzení před léčbou. Laboratorní testy renálních funkcí se doporučují před podáním (přednostně 24 hodin) a v průběhu podávání amsakrinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce:

Vakcíny

Souběžné očkování proti chřipce nebo pneumokokové infekci a imunosupresivní léčba byly spojeny se sníženou imunitní odpovědí na vakcínu. Obecně platí, že v průběhu léčby amsakrinem nemají být podávány žádné typy živých vakcín.

Další cytotoxické látky:

Při použití dalších cytotoxických látek mohou být potencovány nežádoucí účinky.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku amsakrinu

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku amsakrinu nebyly zkoumány. Amsakrin je rozsáhle metabolizován, ale identita katalyzačních enzymů a transportérů není známá. Je-li to možné, nemají být souběžně podávány silné enzymové inhibitory ani induktory.

Účinky amsakrinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků.

Nebylo zkoumáno, jestli by amsakrin mohl působit jako enzymový inhibitor nebo induktor. Proto mají být ostatní léčivé přípravky při současném podávání s amsakrinem používány s opatrností.

Studie u zvířat ukazují, že amsakrin může inhibovat metabolismus metotrexátu, což vede k vyšší expozici metotrexátu, ale klinický význam tohoto pozorování není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání amsakrinu těhotnými ženami, aby bylo možné posoudit možnou škodlivost. Avšak škodlivé farmakologické účinky v průběhu těhotenství jsou možné.

Studie na zvířatech prokázaly teratogenitu a další reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Na základě studií u zvířat a mechanismu působení této látky se má zabránit jejímu používání v průběhu těhotenství, zejména v prvním trimestru.

V každém jednotlivém případě mají být zváženy výhody léčby oproti rizikům pro plod.

Pacient(ka) má být informován(a) o možném riziku pro plod.

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k mechanismu účinku amsakrinu a jeho možným nežádoucím účinkům na plod mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a 3 měsíce po léčbě a muži v průběhu léčby a 6 měsíců po léčbě.

Kojení

Není známo, jestli se amsakrin vylučuje do mateřského mléka. V průběhu léčby amsakrinem je kojení kontraindikováno.

Fertilita

Byla popsána reverzibilní azoospermie u lidí. Přestože neexistují žádné přesvědčivé údaje, některá hlášení naznačují, že amsakrin může ovlivnit fertilitu u žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy žádné údaje o takovémto vlivu. S ohledem na hlášený profil nežádoucích účinků se pacientům doporučuje, aby po podání amsakrinu řídili nebo obsluhovali stroje s opatrností.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími reakcemi jsou nauzea a/nebo zvracení, anémie, horečka a infekce. Byly hlášeny bolest nebo flebitida při infuzi.

U všech pacientů léčených terapeutickou dávkou amsakrinu dochází k myelosupresi. Hlavními komplikacemi jsou infekce a krvácení. Minimální počet leukocytů nastává 5.-12. den, a většinou dochází k úplné úpravě 25. den. Průběh inhibice trombocytů je obdobný jako u leukocytů.

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky podle systému orgánové klasifikace MedDRA a četnosti, velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<i>Infekce a infestace</i>	
Časté	Infekce
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté	Trombocytopenie, pancytopenie, krvácení
Vzácné	Anémie, granulocytopenie, leukopenie

Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce, edém
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypokalemie
Vzácné	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
Není známo	Hyperurikemie
Psychiatrické poruchy	
Časté	Afektivní labilita
Vzácné	Letargie, zmatenost
Poruchy nervového systému	
Časté	Epileptické záchvaty typu grand mal ¹
Vzácné	Bolest hlavy, hypestezie, závratě, periferní neuropatie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy zraku
Srdeční poruchy	
Časté	Kardiotoxicita, arytmie, kongestivní srdeční selhání ²
Vzácné	Síňová fibrilace, sinusová tachykardie, komorová fibrilace ³ , komorové arytmie, kardiomyopatie, bradykardie, abnormální EKG, snížená ejekční frakce
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení (mírné až střední), průjem, bolesti břicha, stomatitida ⁴
Časté	Gastrointestinální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Hepatitida, ikterus, jaterní insuficience (viz bod 4.2)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Purpura
Časté	Alopecie, kopřivka a vyrážka
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Hematurie
Vzácné	Anurie, proteinurie, akutní renální insuficience
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Flebitida místa infuze
Časté	Pyrexie, podráždění v místě injekce, nekróza, zánět kůže ⁵
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšené jaterní enzymy (viz bod 4.4).
Vzácné	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi

¹ Někdy společně s hypokalemií;

² zejména u pediatrických pacientů předlčených antracykliny.

³ Fatální nebo život ohrožující u pacientů s hypokalemií.

⁴ Nejčastěji jsou postiženy sliznice úst a gastrointestinálního traktu s různou závažností od mírné do život ohrožující. Může být postižena celá ústní sliznice; uzdravení trvá několik týdnů.

⁵ Související s koncentrací amsakrinu v infuzi (viz bod 4.4).

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

V případě předávkování není známo žádné specifické antidotum. Léčba má být symptomatická a podpůrná.

Krvácení a infekce vyplývající z hypoplazie nebo aplazie kostní dřeně mohou vyžadovat intenzivní podpůrnou léčbu transfuzemi erytrocytů, granulocytů nebo trombocytů a vhodná antibiotika.

Při závažné mukozitidě, zvracení a průjmu může být potřebná intenzivní symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX01

Amsidyl obsahuje amsakrin, což je syntetický derivát akridinu s cytostatickým účinkem. Látka silně dráždí tkáň. Mechanismus účinku není plně objasněn, ale je připisován schopnosti látky navázat se na DNA. Amsakrin inhibuje syntézu DNA, přičemž syntéza RNA není ovlivněna. Na buněčných kulturách byl prokázáno, že buňky v průběhu dělení jsou dvojnásobně až čtyřnásobně citlivější než buňky v klidovém stavu. Toxicita limitující dávku je způsobena útlumem kostní dřeně, proto je Amsidyl zvláště vhodný na léčbu akutní leukemie. V klinických hodnoceních nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s antracyklinovými antibiotiky. Amsidyl lze podávat v kombinaci s cytarabinem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózní infuzi 90 mg/m² po dobu 1 hodiny je maximální plazmatická koncentrace 4,8 mikrogramů/ml. Míra vazby na plazmatické bílkoviny je přibližně 97 %, a zdánlivý distribuční objem je 70-110 l/m².

Biotransformace

Amsakrin je silně metabolizován v játrech, ale identita katalyzačních enzymů je z velké části neznámá. Hlavní cestou metabolizace amsakrinu je oxidace na reaktivní přechodný chinon diimin následovaná konjugací s GSH na pozicích C-5' - a C-6' - anilinového kruhu.

Eliminace

K exkreci dochází ve velké míře žlučí, hlavně ve formě 5' - a 6' -GSH metabolitů a formou metabolitů v moči. Eliminace je bifázická s terminálním poločasem 6-9 hodin. Nízký podíl dávky (≈10 %) je vylučován močí beze změny. Zbytek dávky je vylučován ve formě metabolitů žlučí a močí. Celková rychlost plazmatické clearance je 200–300 ml/min/m². V průběhu 72 hodin se přibližně 40 % podané dávky nalézá v moči ve formě metabolitů nebo jako nezměněná látka.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů se poruchou funkcí jater je pozorováno prodloužení poločasu. Bylo hlášeno, že exkrece nezměněného amsakrinu močí po dobu 72 h, která je typicky okolo 12 % dávky, poklesla na pouhých 2 % u pacientů s renálním poškozením a zvýšila se na 20 % u pacientů s poruchou jater. Po podání [¹⁴C]amsakrinu bylo u pacientů s normální funkcí orgánů celkové množství radioaktivně značené látky vyloučené močí 35 %, u pacientů s poruchou funkce jater 49 % a u pacientů s poruchou funkce ledvin 2–16 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Je známo, že toxické účinky amsakrinu jsou dány zejména jeho myelosupresivními vlastnostmi. Opakované podání u zvířat také způsobuje gastrointestinální a mukózní nežádoucí účinky.

Protože amsakrin narušuje syntézu DNA, má silné genotoxické a cytotoxické vlastnosti a podle WHO a IARC je tato látka pro člověka klasifikována jako karcinogen třídy 2B. Amsakrin je pro nehumánní i humánní savčí buňky mírně genotoxický. Studie karcinogeneze amsakrinu u potkanů ukazují vyšší incidenci adenokarcinomů tenkého střeva a u potkaních samic signifikantně zvyšují incidenci mamárních nádorů.

Bylo prokázáno, že amsakrin u myší navozuje aneuploidii a zabíjení diferencujících se spermatogonií a že je u potkanů embryotoxický, fetotoxický a teratogenní. Tyto výsledky poskytují základ pro genetické poradenství u pacientů léčených amsakrinem a doporučení používání antikoncepce u mužů i žen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrát pro infuzní roztok:
Dimethylacetamid

Rozpouštědlo:
Kyselina mléčná
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Amsakrin je nekompatibilní s chloridovými ionty. Roztoky chloridu sodného se nesmějí používat. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Při odebírání a přenášení koncentrovaných roztoků lze používat pouze skleněné injekční stříkačky. Viz bod 6.6 *Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním.*

6.3 Doba použitelnosti

1 rok

Naředěný roztok (smíchaný koncentrát a rozpouštědlo, před dalším naředěním):

Naředěný roztok má být okamžitě použit pro další ředění. Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla na dobu 48 hodin při uchování při 2 °C – 25 °C. Pokud je uchováván po dobu 24-48 hodin, má být naředěný roztok dále naředěn a okamžitě použit.

Infuzní roztok:

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku po naředění po dobu 48 hodin při 2 °C – 25 °C. U naředěného roztoku od prvního ředění a u dále naředěného infuzního roztoku nebyla prokázána chemická a fyzikální stabilita po naředění po celkovou dobu delší než 48 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Koncentrát pro infuzní roztok : 3,2ml skleněná injekční lahvička (jedna lahvička s 1,5 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 75 mg amsakrinu), sklo třídy I dle Ph. Eur, čiré sklo, brombutylová injekční zátka Flurotec se žlutým hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Rozpouštědlo: 20ml skleněná injekční lahvička (jedna injekční lahvička rozpouštědla obsahuje 13,5 ml roztoku kyseliny mléčné ve vodě na injekci ve formě čirého roztoku), sklo třídy I dle Ph. Eur., jantarově hnědé sklo, chlorbutylová zátka s hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Velikost balení 1 x 6 injekčních lahviček koncentrátu pro infuzní roztok a 6 injekčních lahviček rozpouštědla pro infuzní roztok.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava léčivého přípravku

Koncentrát pro infuzní roztok musí být naředěn příloženým rozpouštědlem. Naředěný roztok má být jasně oranžový bez jakýchkoli částic.

Naředěný roztok se poté přidá do nejméně 500 ml glukózy 50 mg/ml. Tento roztok má být jasně oranžový a bez jakýchkoli částic.

Nesmějí se používat jiné roztoky než glukóza.

Při odebírání a přenášení koncentrovaných roztoků lze používat pouze skleněné injekční stříkačky.

1,5 ml koncentrátu pro infuzní roztok se za aseptických podmínek přenesse do injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo a jemně se protřepe, dokud není dosaženo čirého roztoku (koncentrace roztoku amsakrinu je 5 mg/ml).

75 mg, 90 mg a 120 mg amsakrinu odpovídá 15 ml, 18 ml a 24 ml naředěného roztoku v tomto pořadí.

Poznámka: naředěný roztok nelze injekčně podat, dokud nebude dále naředěn nejméně 500 ml roztoku glukózy 50 mg/ml.

Zacházení

S cytostatiky má být zacházeno v souladu s národními požadavky.

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

Dojde-li ke kontaktu roztoku s očima nebo sliznicemi, vypláchněte je velkým množstvím vody a pokud dojde ke kontaktu s kůží, okamžitě ji pečlivě umyjte mýdlem a vodou. Pokud po umytí přetrvává podráždění, musíte kontaktovat lékaře. V případě extravazálního podání proveďte výplach malým množstvím roztoku 5% glukózy (50 mg/ml) a poté příslušnou část těla okamžitě chlaďte. Infuzi ukončete a zahajte podání do jiné cévy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nordmedica A/S
Jægersborg Alle 164
DK-2820 Gentofte
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/178/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.4.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.5.2016