

Sintrom®

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 1409 15.01.2008

Одобрено: N=9/04.12.2007

1. Наименование на лекарствения продукт

Sintrom® таблетки 4 mg x 30.

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: 3-[α -(4-nitrophenyl)- β -acetyloethyl]-4-hydroxycoumarin (=acenocoumarol) като рацемична смес. Acenocoumarol е 4-хидроксикумариново производно.

Таблетки от 4 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Фармацевтична форма

Таблетки за перорално приложение

Бели, кръгли със скосени ръбове. От едната страна е отпечатано "CG", а от другата е поставена делителна черта под формата на кръст и във всеки сектор е поставено А.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Лечение и профилактика на тромбоемболични заболявания.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Общи препоръки

Чувствителността към антикоагуланти се различава при отделните пациенти и може да варира в хода на лечението. Затова е важно да се провеждат редовни тестове за протромбиново време (PT)/ international normalized ratio (INR) и да се съобразява дозата на пациентите. Ако това е невъзможно, не трябва да се използва Sintrom.

Дневната дозировка трябва да се приема еднократно винаги по едно и също време на деня.

За промяна на дозировката при различни клинични състояния виж 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба" и 4.5 "Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие".

Начална дозировка

Дозирането на Sintrom трябва да бъде индивидуално. Обичайната началната доза Sintrom за човек с нормално тегло и нормална RT/INR стойност преди започване на лечението е между 2 mg и 4 mg на ден без предварителна натоварваща доза. Лечението може да се проведе и с



начална натоварваща доза, която за първия ден обикновено е 6 mg, последвана от 4 mg на втория ден.

Ако в началото RT/INR стойността е извън границите на нормата, лечението трябва да се започне при повишено внимание.

При пациенти в напреднала възраст, пациенти с чернодробни проблеми, с тежка сърдечна недостатъчност и чернодробен застои или страдащи от недोхранване може да са необходими по-ниски дози при започване и поддържане на лечението.

Преди започване на терапията и до достигане на коагулацията в стабилни терапевтични граници измерването на RT/INR трябва да се извършва ежедневно. В зависимост от стабилността на RT/INR резултатите с течение на времето интервалът между тестовете може да се увеличи. Препоръчително е кръвните проби за изследванията да се взимат по едно и също време на деня.

Поддържаща терапия и коагулационни тестове

Поддържащата доза варира при отделните пациенти и трябва да се определя индивидуално на базата на RT/INR стойностите и трябва да се извършва през равни интервали от време, най-малко веднъж месечно.

PT което отразява намаляването на витамин К зависимите фактори на кръвосъсирването VII, X и II, зависи от чувствителността на тромбoplastина използван в PT тестовете. International Sensitivity Index (ISI) отразява чувствителността на съответния местен тромбoplastин към международните референтни продукти на Световната Здравна Организация.

"International Normalised Ratio" (INR) е термин, въведен с цел стандартизация на PT.. INR е съотношение на антикоагулантното плазмено PT на пациента към нормалното плазмено, PT като се използва същия тромбoplastин в същата система за изследване, дефинирана чрез International Sensitivity Index.

Поддържащата дневна доза обикновено варира в границите от 1 mg до 8 mg и зависи от заболяването, клиничните показания и желаната интензивност на антикоагулантна активност.

В зависимост от клиничните показания оптималната интензивност на антикоагулацията, терапевтичната област обикновено се намира между 2.0 и 3.5 по INR (виж Таблица 1). В отделни случаи дози над 4.5 INR може да се приемат за нормални.

Таблица 1

Показания	Препоръчително INR
Профилактика и лечение на венозна тромбоемболия (включително пулмонална емболия)	2.0- 3.0
Предсърдно мъждене	2.0- 3.0
Пост миокарден инфаркт (с нарастващ риск от тромбоемболични усложнения)	2.0- 3.0
Сърдечна клапа (протезиране) <i>био протеза</i>	2.0- 3.0
Механични сърдечни клапи	2.0- 3.5



Обикновено терапията със Sintrom може да бъде прекратена без да е необходимо постепенно намаляване на дозата. Установено е обаче, че при изключително редки случаи и при някои високо рискови пациенти (напр. след миокарден инфаркт) може да се наблюдава "rebound хиперкоагулация". При такива пациенти спирането на антикоагулантната терапия трябва да става постепенно.

Пропусната доза

Антикоагулиращият ефект на Sintrom се проявява в рамките на 24 часа. Ако пациентът пропусне да приеме предписаната му доза на време трябва да направи това възможно най-бързо същия ден. Пациентът не трябва да удвоява дневната си доза при пропускане на прием, а трябва да се консултира с лекаря си.

Преминаване на Sintrom от хепариновата терапия

При клинични случаи, които изискват бърза антикоагулация, се предпочита започване на терапията с хепарин тъй като, антикоагулантният ефект на Sintrom е забавен. Преминаването на Sintrom може да започне при едновременен прием на хепарин или да се отложи в зависимост от клиничния случай. За да се гарантира настъпването на антикоагулация е препоръчително едновременно да се прилага пълната доза хепарин докато Sintrom достигне до желаня, стабилен терапевтичен отговор, определен чрез PT/INR. По време на преходния период, е необходимо строго мониториране на антикоагулацията.

Лечение по време на стоматологични и хирургични интервенции

При пациентите на Sintrom, на които предстоят оперативни или инвазивни процедури е необходимо стриктното наблюдение на коагулационния статус. При определени условия, напр. когато операционното място е ограничено и достъпно, и позволява употребата на локални процедури за хемостаза, стоматологични и малки хирургични процедури може да се провеждат при продължителна антикоагулация без риск от хеморагия. Решението да се спре приема на Sintrom, дори за кратък период от време, трябва внимателно да отчита индивидуалните рискове и ползи. Започването на комбинирано антикоагулантно лечение с хепарин например, трябва да се основава на внимателна оценка на очаквания риск от тромбоемболия и кървене.

Употреба при деца

Опитът с перорални антикоагуланти, включително аценокумарол, при деца остава ограничен. Препоръчва се внимателно приложение и по-често мониториране на протромбиновото време и INR.

Употреба при пациенти в напреднала възраст

При пациентите в напреднала възраст понякога се налага прилагането на по-ниска начална и поддържаща доза. Пациентите в напреднала възраст на антикоагулантна терапия трябва да се проследяват много внимателно (виж 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба" и 5.2 "Фармакокинетични свойства").

4.3. Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към аценокумарол и други кумаринови производни, или към помощните вещества



- Бременност
- При пациенти, които не са в състояние да провеждат лечението сами и не са под наблюдение (напр. неконтролирани сенилни пациенти, алкохолици и психично болни)

Sintrom е противопоказан също и при състояния, в които рискът от кръвоизливи е по-голям, отколкото възможните клинични ползи, напр.:

- Хеморагична диатеза или хеморагична кръвна дискразия
- Непосредствено преди или след операция на централната нервна система, както и очни операции и тежки травмиращи хирургични интервенции
- Пептична язва или кръвоизлив в гастроинтестиналния тракт, урогениталния тракт или дихателната система, както и при мозъчносъдови кръвоизливи, остър перикардит, перикарден излив и инфекциозен ендокардит
- Тежка хипертония, тежко чернодробно или бъбречно заболяване
- Повишена фибринолитична активност след операция на белия дроб, простатата, матката и т.н.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се провежда строг лекарски контрол в случаи, когато състоянията или заболяванията може да намалят белтъчното свързване на Sintrom, напр. тиреотоксикоза, тумори, бъбречни заболявания, инфекции и възпаления.

Необходимо е да се вземат особени мерки при пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като може да бъде нарушен и синтезът на факторите на коагулацията или да възникне тромбоцитна дисфункция (виж 4.2 "Дозировка и начин на приложение")

Нарушенията в гастроинтестиналната резорбция могат да променят антикоагулантното действие на Sintrom.

В случаи на тежка сърдечна недостатъчност дозировката трябва да бъде подбрана много внимателно, защото активирането или гама-карбоксилирането на факторите на коагулацията може да се намали при чернодробен застой виж 4.2 "Дозировка и начин на приложение". При възстановяване след чернодробен застой обаче, може да се наложи повишаване на дозировката.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с установен дефицит или при съмнения за дефицит (напр. продължително кървене след нараняване) на протеин С или протеин S (виж 4.8 "Нежелани лекарствени реакции").

При пациенти в напреднала възраст антикоагулантното лечение трябва да се мониторира особено внимателно (виж 4.2 "Дозировка и начин на приложение").

По време на лечението с антикоагуланти трябва да се избягват мускулни инжекции, защото може да причинят хематоми. От друга страна, подкожните и венозните инжекции не предизвикват такива усложнения.

Трябва да се внимава, особено когато се налага скъсяване на PT/INR за диагностични или терапевтични интервенции (напр. ангиография, лумбална пункция, малка хирургична интервенция, екстракция на зъб и др.).



Таблетките Sintrom съдържат лактоза и не се препоръчва използването им при пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Между кумариновите производни и другите лекарства са възможни много взаимодействия. Техните механизми включват нарушения на резорбцията, инхибиране или индукция на метаболизиращите ензимни системи и намалена наличност на витамин К, необходим за гама-карбоксилиране на факторите на протромбиновия комплекс. Важно е да се има предвид, че някои лекарства може да взаимодействат по повече от един механизъм. При всеки вид терапия съществува риск от взаимодействие, въпреки че не всички взаимодействия са с медицинско значение. Затова е важно да се провежда внимателно наблюдение и чести (напр. два пъти седмично) коагулационни тестове при инициране на терапия или прекратяване на приема на каквото и да е лекарство в комбинация със Sintrom.

Ефекти на други лекарства върху аценокумарол

Следните лекарства потенцират антикоагулантната активност на аценокумарол и/или изменят хемостазата и така повишат риска от хеморагия: хепарин, тромбоцитни антиагреганти като салицилова киселина и нейните производни (напр. ацетилсалицилова киселина, пара-аминосалицилова киселина, дифлунизал), фенилбутазон или други пиразолонови производни (сулфинпиразон) и други нестероидни противовъзпалителни лекарства, включително инхибитори на цикло-оксигеназа-2 (COX-2 инхибитори) (напр. целекоксиб) и високо дозиран интравенозен метилпреднизолон.

Следователно, употребата на Sintrom заедно с тези вещества не се препоръчва. Когато се назначи Sintrom в комбинация с тези лекарства, е необходимо да се правят по-често коагулационни тестове.

Следните лекарства може да потенцират антикоагулантния ефект на аценокумарол: алопуринол, анаболни стероиди, андрогени, антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон, хинидин), антибиотици (напр. амоксицилин, цефалоспорини втора и трета генерация, хлорамфеникол, еритромицин, флуорхинолони, неомицин, тетрациклини, циметидин, дисулфирам, етакринова киселина, фибрати, (напр. клофибринова киселина), глюкагон производни на имидазол (напр. метронидазол и миконазол при локално приложение) парацетамол селективни инхибитори на серотониновия реџптейк SSRI (напр. циталопрам, флоксетин, сертралин), статини (напр. флувастатин, аторвастатин, симвастатин), сулфонамиди, включително котримоксазол (=сулфаметоксазол+триметоприм), сулфанилурейни лекарства (като толбутамид и хлорпропамид), тиреоидни хормони (вкл. декстротироксин), тамоксифен и трамадол.

Кортикостероиди (напр. метилпреднизолон, преднизон) За кортикостероидите е докладвано, че намаляват антикоагулантната активност на кумариновите производни.

Инхибицията на CYP2C9 може да потенцира антикоагулантния ефект на аценокумарола.

Следните лекарства могат да намалят антикоагулантното действие на аценокумарол:

Аминоглутетимид, антинеопластични лекарства (азатиоприн, 6-меркаптопурин), барбитурати (напр. фенобарбитал), карбамазепин, холестирамин (вж. 4.9 "Предозиране"), HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир), гризеофулвин, перорални контрацептиви, рифампицин и жълт кантарион (това взаимодействие е описано при варфарин и фенпрокумон и не може да се изключи и за аценокумарол).



Индукторите на CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4 може да намалят антикоагулантното действие на аценокумарол. Тъй като не е възможно да се предскажат нито тежестта, нито ранните признаци на взаимодействия, пациентите, приемащи Sintrom, особено тези с нарушена чернодробна функция, трябва да ограничат употребата на алкохол.

Ефекти на аценокумарол върху други лекарства

При едновременно лечение с хидантоинови производни серумната концентрация на хидантоин може да се повиши.

Sintrom може да усилва хипогликемичното действие на сулфанилурейните производни.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Sintrom, както и другите кумаринови производни, може да бъде свързан с вродени малформации на плода. Следователно той е противопоказан по време на бременност.

Жените в репродуктивна възраст

Жените в репродуктивна възраст трябва да вземат контрацептивни мерки по време на лечение със Sintrom

Кърмене

Sintrom преминава в кърмата, но в толкова малки количества, че не се очакват нежелани лекарствени реакции при новороденото.

Решението за кърмене трябва да се обмисли внимателно и може да се предхожда от коагулационен тест и оценка на витамин К статуса на кърмачето.

Кърмещите жени лекувани със Sintrom трябва да се мониторират внимателно, за да се избегне превишаването на препоръчителните PT/INR стойности.

По време на кърмене при детето, е необходимо да се прилага профилактично 1 mg витамин K₁ седмично.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно Sintrom да повлиява способността за шофиране или използване на машини. Въпреки това амбулаторните пациенти трябва да носят със себе си "антикоагулационна карта" в случай на травма.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции (Таблица 2) са подредени според честотата, като най-честите са на първо място, и е използвана следната възприета класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения

Кръвоизливи

Появата на кръвоизливи в различни органи е обичайна нежелана лекарствена реакция на терапията със Sintrom. Възникването ѝ е свързано с дозировката на лекарството, възрастта



на пациента и естеството на основното заболяване (но не и с продължителността на лечение)

Таблица 2

Нарушения на имунната система	
Редки:	Алергични реакции (напр. уртикария, обрив)
Съдови нарушения	
Много редки:	Васкулити
Стомашно-чревни нарушения	
Редки:	Загуба на апетит, гадене, повръщане
Хепато-билиарни нарушения	
Много редки:	Чернодробно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Редки:	Алоpecia
Много редки:	Хеморагична кожна некроза (обикновено свързана с дефицит на протеин С или неговият ко-фактор протеин S)

4.9. Предозиране

Поради факта, че дори и много големите единични дози, обикновено не са опасни, предозирането се манифестира клинично при продължителна употреба на дневни дозировки по-високи от необходимите за лечението.

Признаци и симптоми

Появата и тежестта на симптомите зависят от индивидуалната чувствителност към перорални антикоагуланти, тежестта на предозирането и продължителността на лечението.

Кървенето е главният признак на интоксикация с перорални антикоагуланти. Най-често наблюдаваните симптоми са: подкожен кръвоизлив (80%), хематурия (52%), хематоми, кървене от гастроинтестиналния тракт, хематемеза, маточно кървене, епистаксис, кървене от венците и кървене в ставите.

Лабораторните тестове показват твърде високи RT/INR стойности, особено удължено рекалцификационно време или протромбиново време и нарушено гама-карбоксилиране на фактори II, VII, IX и X.

Лечение

Необходимостта и препоръчителността на лечението със сироп от ипекакуана, стомашен лаваж като допълнение към терапия с активен въглен и прием на холестирамин, е спорна. Ползите от тези лечения се съпоставят с риска от кървене при всеки пациент.



Ако пациентът не е получавал антикоагуланти преди, подлежи на лечение 1 час след приема, при условие, че не е в кома или с конвулсии и няма данни за кървене. Може да се предизвика повръщане със сироп от ипекакуана и да се извърши лаваж на стомашното съдържимо с орогастрална сонда с широк лумен. Стомашният лаваж също може да предизвика кървене. След стомашен лаваж може да се приложи активен въглен. При пациенти, които вече са получавали антикоагуланти, не трябва да се предизвиква повръщане. При пациенти, които постоянно се нуждаят от антикоагуланти, витамин К медираното лечение може да се бъде опасно (напр. при клапно протезиране на сърцето).

Холестирамин може значително да повиши елиминирането на лекарството чрез инхибиране на ентерохепаталния цикъл.

Спешни и поддържащи мерки

При спешни случаи на тежки кръвоизливи, факторите на кръвосъсирване може да възстановят нормалните си стойности, като се влее прясна кръв или прясна замразена плазма, комплекс от концентриран или рекомбинантен фактор VIIa с добавка от витамин K₁.

Антидот

Витамин K₁-(фитоменадион) може да антагонизира инхибиторното действие на Sintrom върху чернодробното гама-карбоксилиране на витамин К-зависимите коагулационни фактори за 3-5 часа.

В случай на клинично незначими кръвоизливи, като слабо кървене от носа или малки изолирани хематоми, често е достатъчно временно намаление на дозировка на Sintrom.

В случаите на средно изразени кръвоизливи да се приложи 2-5 mg витамин K₁ p. o. Ако има данни за значителни нарушения в кръвосъсирването, може да се приложи 5-10 mg витамин K₁ бавно венозно (със скорост, която не надвишава 1 mg за минута).

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромбоцити, антагонисти на витамин К. АТС код: B01AA07

Аценокумарол активната съставка на Sintrom е кумариново производно и действа като антагонист на витамин К. Антагонистите на витамин К проявяват антикоагулантния си ефект инхибирайки витамин К-епоксид-редуктазата с последваща редукция на гама-карбоксилирането на определени молекули на глутаминовата киселина, които се намират в няколко участъка близо до терминалните участъци на фактори на кръвосъсирването II (протромбин), VII, IX и X и протеин С или неговия кофактор протеин S. Това гама-карбоксилиране има важно значение за взаимодействието на споменатите по-горе коагулационни фактори с калциевите йони. Без протичането на тази реакция не може да започне кръвосъсирване.

В зависимост от размера на началната дозировка аценокумарол удължава RT/INR приблизително на 36 - 72 часа. След прекратяване на лечението RT/INR обикновено се връща към нормата след няколко дни.

5.2. Фармакокинетични свойства



Абсорбция (и плазмена концентрация)

Асепосуитарол, рацемична смес от оптични R(+) и S(-) енантиомери, се резорбира бързо при перорално приложение и най-малко 60% от приетата доза се открива в системното кръвообращение. След еднократна доза от 10 mg се достига пикова плазмена концентрация от 0.3 ± 0.05 микрограм/mL след 1-3 часа. Пиковите плазмени концентрации и областите под концентрационната крива (AUC) са пропорционални на дозата над дозов обхват от 8-16 mg.

Плазмените концентрации при отделните пациенти варират до такава степен, че не може да се установи взаимоотношение между дозата, плазмените концентрации на асепосуитарол и привидното ниво на протромбин.

Разпределение

Приложеният асепосуитарол се разпределя в плазмените фракции на кръвта, където 98.7% се свързва с плазмените протеини, главно с албумина. Привидният обем на разпределение е 0.16-0.18 L/kg за R(+) енантиомер и 0.22-0.34 L/kg за S (-) енантиомер.

Асепосуитарол преминава в кърмата, но само в много малки количества, които не могат да бъдат открити с обикновените аналитични методи. Той също преминава плацентарната бариера.

Метаболизъм

Асепосуитарол се метаболизира в голяма степен. Основните метаболити са хидроксилираните на 6 и 7 място енантиомери на аценокумарол, а цитохром P450 2C9 е основният катализатор на образуването на тези четири метаболита. Други ензими, участващи в метаболизма на (R)-аценокумарола са CYP1A2 и CYP2C19. При редукция на кето-групата се образуват два различни карбинолови метаболита. При редукция на нитро-групата се образува един аминок-метаболит. Никой от тях не допринася за антикоагулантната активност на изходното лекарство при хора, но те всички са активни при животински модел. Генетичното многообразие на CYP2C9 е причина за 14% от междуиндивидуалното вариране във фармакодинамичния отговор към аценокумарол.

Елиминиране

Аценокумарол има полуживот на елиминиране от плазмата 8-11 часа. След перорално приложение явният плазмен клирънс достига до 3.65 L/h. Тоталният плазмен клирънс на R (+) енантиомера на аценокумарол, който притежава значително по-висока антикоагулантна активност, е много по-нисък от този на S (-) енантиомера.

Само 0.12-0.18% от дозата се екскретира в непроменен вид с урината. Кумулативната екскреция на метаболитите и аценокумарол след една седмица достига 60% от дозата в урината и 29% във фецеса.

Характеристики при специфични популации пациенти

В хода на клинично проучване плазмените концентрации на аценокумарол, с които се постига определено протромбиново ниво, са били по-високи при пациенти над 70 години, отколкото при по-млади, въпреки че приложените дози не са били по-големи [14].

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност



След еднократна (висока) перорална и/или венозна доза аценокумарол е показал ниска степен на токсичност при мишки, лъхове и зайци. При кучета токсичността е била средно изразена.

При изследвания на повторно приложение на лекарствения продукт се счита, че черният дроб е основен таргетен орган за токсичността на кумариновите производни, включително аценокумарол. Приложението на тези вещества в прекомерни фармакологични дози може да причини хеморагии.

Репродуктивна токсичност, тератогенност

Не са провеждани опити при животни с аценокумарол. Плацентарното и трансплацентарно взаимодействие с витамин К-зависимите коагулационни фактори може да увеличи ембрионалните или фетални аномалии и неонаталните хеморагии при животни и хора.

Мутагенност

От изследванията върху клетъчни системи от бактерии и бозайници *in vitro*, включително опити за ДНК-репарация при хепатоцити от плъхове, може да се направи заключението, че *acenocoumarol* и/или неговите метаболити нямат мутагенен ефект. Едно *in vitro* проучване на човешки лимфоцити е показало лекостепенна мутагенна активност. В хода на това проучване обаче, ефективните концентрации на *acenocoumarol*, ≥ 188 и ≥ 250 микрограм/mL (съответно със и без метаболитна активност), са били от 500 до 1000 пъти по-високи от определените концентрации в плазмата при хора след лечение с аценокумарол.

Карциногенност

Не са провеждани проучвания на доживотно приложение на аценокумарол при животни.

Кумаринът в дози, значително превишаващи максималната безопасна доза (МБД), повишава заболяемостта от чернодробни тумори при плъхове, без да влияе на преживяемостта. Не са наблюдавани такива резултати при мишки. Наблюдаваната поява на чернодробен карцином при плъхове, лекувани с антикоагуланти от кумариновата група вероятно не означава повишаване на карциногенния риск при хора. Хепатотоксичността на кумарина и неговите производни при плъхове се свързва с ензимната индукция и начина на тяхното метаболизиране, присъщ на този вид гризачи.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Силика аерогел, лактоза, магнезиев стеарат, царевично нишесте и прежелатинизирано царевично нишесте

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Sintrom 4 mg: 5 години.



6.4. Специални условия на съхранение

Няма. Лекарствата трябва да се съхраняват на недостъпни за деца места.

6.5. Данни за опаковката

Sintrom таблетки 4 mg x 20

6.6. Инструкции предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. Номер на разрешението за употреба 20000293

9. Дата на подновяване на разрешението за употреба 05.10.2005 г.

10. Дата на актуализиране на текста 08.08.2006 г.

