



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fromilid® film-coated tablets 250 mg, Фромилид филмирани таблетки 250 mg
Fromilid® film-coated tablets 500 mg, Фромилид филмирани таблетки 500 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа активна съставка clarythromycin 250 mg
1 филмирана таблетка съдържа активна съставка clarythromycin 500 mg

Списъка с помощните вещества виж в 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки филмирани

Fromilid филмирани таблетки 250 mg: овални, биконвексни, жълти на цвят

Fromilid филмирани таблетки 500 mg: овални, биконвексни, жълти на цвят

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За лечение на инфекции, причинени от чувствителни на clarythromycin микроорганизми:

- Инфекции на горните дихателни пътища /тонзилофарингити, отитис медиа, остър синусит/
- Инфекции на долните дихателни пътища /остър бактериален бронхит, обостряне на хроничен бронхит, пневмония, придобита в обществото и атипична пневмония/
- Инфекции на кожата и подкожните тъкани
- Инфекции, причинени от микобактерии /M. avium complex, M. kansasii, M. marinum, M. fortuitum/ и профилактика по отношение на тези инфекции при пациенти, болни от СПИН.
- За унищожаване на H. pylori при пациенти с дуоденална или стомашна язва /винаги в комбинация с други лекарствени средства/.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките не се разчупват, а трябва да се поглъщат цели с малко количество течност. Възрастни и деца над 12 годишна възраст - обикновено по 250 mg на 12 часа. При лечение на синусити, тежки инфекции и такива причинени от *Haemophilus influenzae* се *предписват* по 500 mg на всеки 12 часа.

За ерадикация на *H. pylori* – 250 mg до 500 mg се дават двукратно дневно, обикновено 7 дни, едновременно с други медикаменти.

Деца по-малки от 12 годишна възраст и кърмачета се препоръчва суспензия като дозировката е 15 mg/kg дневно, разделени в два приема.

Обикновено лечението продължава 7 до 14 дни.

За лечение и профилактика на инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex*, се прилагат 500 mg на 12 часа. Дозировката може да бъде увеличена, като максималната дневна доза достигне 2 g. Децата получават 15 mg/kg дневно в 2 приема. Максималната дневна педиатрична доза е 1 g. Лечението на инфекция с *Mycobacterium avium complex* е с голяма продължителност.

При леко или умерено чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозировката, ако бъбречната функция е нормална.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-10245 / 11-10246 разрешение за употреба № 14.01.05г	
БББ/14.12.04	<i>M. M. M.</i>

При бъбречна недостатъчност, в случай, че креатининовият клирънс е под 0.5 ml/s /30ml/min/ или серумният креатинин е над 290 µmol/L /3.3 mg/100ml/, дозата трябва да се намали наполовина или интервалът между приемите да се удвои.

4.3 Противопоказания

Clarithromycin не трябва да се използва от пациенти, свръхчувствителни към clarithromycin или към някои от помощните вещества или към други макролидни антибиотици. Тъй като се метаболизира главно в черния дроб не трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Clarithromycin не трябва да се прилага при пациенти, които приемат терфенадин, цизаприд, пимозид, астемизол или ергоалкалоиди.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Установена е кръстосана резистентност между макролидните антибиотици.

При пациенти с леко до умерено функционално чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозировката, ако бъбречната им функция е нормална. Дозите трябва да се понижат при пациенти с тежко функционално бъбречно увреждане.

Приложението на clarithromycin при пациенти с порфирия трябва да се избягва.

Не е натрупан достатъчно опит относно ефективността и безопасността на употребата на clarithromycin при деца под 6 месечна възраст и при деца по-малки от 20 месеца с инфекция, причинена от *Mycobacterium avium complex*.

Лечението с антибиотици променя нормалната чревна флора, поради което може да се достигне до развитие на суперинфекция с резистентни микроорганизми. При тежка и персистираща диария, която може да бъде симптом на псевдомембранозен колит, приемът на лекарството трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие.

Clarithromycin се метаболизира в черния дроб, където може да инхибира ензимите от цитохромния комплекс P-450. При едновременно лечение с clarithromycin серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират чрез тази система, могат да се повишат и да предизвикат нежелани реакции. Затова, по време на лечение с clarithromycin не трябва да се прилагат терфенадин, цизаприд, пимозид или астемизол. Пост-маркетинговият опит сочи, че при едновременна употреба на едно от гореизброените лекарства с clarithromycin може да се достигне до удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, камерно трептене и "torsades de pointes".

Когато едновременно с clarithromycin се прилагат лекарства, които пациентите трябва да приемат по-дълъг период като theophylline, digoxin, disopyramide, triazolam, midazolam, carbamazepine and phenytoin, ergot alkaloids, cyclosporine, tacrolimus, rifabutin и itraconazole се препоръчва определяне на серумните им концентрации, когато е възможно, тъй като може те да бъдат повишени. Ако е необходимо дозата се променя.

Едновременното приложение на Fromilid и лекарства, които понижават нивата на холестерола и другите масти в кръвта (lovastatin и simvastatin) могат да доведат до мигалгия и миопатия, която може да доведе до рабдомиолиза. Затова на пациентите се препоръчва да не приемат тези лекарства по-време на лечението с Fromilid.

Протромбиновото време трябва да се проверява нееднократно при пациенти, които приемат clarithromycin едновременно с warfarin или други антикоагуланти.

Едновременният прием на clarythromycin със зидовудин, намалява резорбцията на последния. Едновременното приложение на clarythromycin и ритонавир увеличава значително /до 77%/ AUC на clarythromycin /площта на кривата на серумните концентрации/, докато AUC на метаболитът му - 14-хидроксисclarythromycin, значително намалява /до 100%/.

При нормална бъбречна функция не се налага адаптиране на дозировката

При лека степен на бъбречна недостатъчност при креатининов клирънс под 60 ml/min /1.0 ml/s/, пациентът трябва да приема 1/2 доза clarithromycin; при креатининов клирънс под 30 ml/min /0.5 ml/s/ болният трябва да приема 1/4 доза clarythromycin.

4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани контролирани клинични изпитвания при хора по отношение на действието на clarythromycin по време на бременност и кърмене. Според критериите на PDR (Physicians' Desk Reference) clarythromycin е поставен в категория С по отношение на показател бременност, тъй като при опити с животни са наблюдавани неблагоприятни въздействия в последните месеци на бременността и ембриофеталното развитие. Clarythromycin може да се прилага при бременни само в изключителни случаи след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с clarythromycin кърменето трябва да се преустанови.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установено вредно въздействие на clarythromycin по отношение концентрационните способности при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са гадене, понижен апетит, повръщане, диария и коремна болка.

Тежката и продължителна диария може да бъде признак на псевдомембранозен колит, който е свързан с приема на антибиотици.

Може да се наблюдават също така и възпаление на устната кухина (стоматит и глосит), преходно опцветяване на зъбите и езика, главоболие, реакции на свръхчувствителност /уртикария, анафилаксия, много рядко синдром на Stevens-Johnson/, преходна промяна на вкусовите усещания и обонянието, преходно увреждане на слуха, парестезии, тинитус и смущения от страна на ЦНС /вертиго, виене на свят, обърканост, чувство за страх, безсъние, кошмари, халюцинации, психотични реакции и гърчове/. При по-голяма част от пациентите нежеланите реакции са лекостепенни.

Извънредно рядко може да се наблюдава повишена активност на чернодробните ензими и холестатична жълтеница. Тези нежелани реакции могат да бъдат тежки, но те са предимно преходни. Докладвани са няколко случая на чернодробна недостатъчност с фатален изход при няколко пациента с тежки основни съпътстващи заболявания, които са приемали и други медикаменти.

Рядко са докладвани случаи на хипогликемия. В повечето от тези случаи пациентите едновременно са приемали медикаменти за понижаване на кръвната захар.

При няколко пациента са наблюдавани артралгия, миалгия, повишаване на креатинина, интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, панкреатит и тромбоцитопения.



По време на лечение с clarithromycin при някои пациенти може да се наблюдава удължаване на QT интервала, камерна тахикардия и "torsades de pointes".

4.9 Предозиране

По правило предозирането предизвиква повръщане, коремна болка, главоболие и безпокойство. След поглъщане на много голям брой таблетки се налага промивка на стомаха.

Лечението е симптоматично.

Хемодиализата е неефикасен метод за отстраняване на clarithromycin.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

5.1.1 Механизъм на действие

Clarithromycin е макролиден антибиотик /J01F/. Макролидите се свързват обратимо с Р-центъра на 50S рибозомната субединица и инхибират зависимата от рибонуклеинова киселина /РНК/ белтъчна синтеза. Те предотвратяват транспептидирането на / удължаването на белтъчната верига/ и/или транслокацията /прехвърляне на аминокиселини от транспортната РНК към информационната РНК/. Тъй като не се образуват важни пептиди, се получава недостиг на протеин и прекъсване на нормалното функциониране на клетките.

Поради различната структура на рибозомите такова свързване не се осъществява с рибозомите на еукариотните клетки, което вероятно е причина за много ниската токсичност на макролидите при хора.

Хлорамфеникол и линкозамди се конкурират с макролидите за свързване с Р-центъра при някои бактерии в резултат на което действието им е антагонистично.

Основното действие на макролидите е бактериостатично, но то зависи от количеството на макролида, броя на бактериите и фазата на жизнения цикъл, в момента, когато е въведен антибиотикът. Подобно на другите макролиди, clarithromycin може да действа и бактерицидно. Той оказва бактерициден ефект върху *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*.

Съвременните изследвания с еритромицин са доказали, че най-добрият индикатор за прогнозиране ефективността на макролидите е времето за достигане на концентрация, надвишаваща MIC.

5.1.2 Антибактериална ефективност

Clarithromycin действа бактериостатично и бактерицидно по отношение на голям брой грам-положителни и грам-отрицателни бактерии с клинично значение, аероби, анаероби или факултативни анаероби, други бактерии /микоплазми, уреаплазми, хламидии, легионели/ и атипични микобактерии. Отчетена е различна чувствителност "ин-витро" в различните географски области, съществуват различия и в използваните лабораторни методи.

Таблица 1 . Бактерии, чувствителни към clarithromycin

Аеробни грам +/- бактерии	Аеробни грам +/- бактерии	Анаеробни грам +/- бактерии
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Clostridium perfringens</i>



Methicillin-чувствителни <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Грам +/- бактерии
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Bacteroides</i> spp.
	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Други микроорганизми		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
<i>Borrelia burgdorferi</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		
<i>Mycobacterium avium complex</i>		
<i>Mycobacterium fortuitum</i>		
<i>Mycobacterium chelonae</i>		
<i>Mycobacterium kansasii</i>		
<i>Mycobacterium xenopi</i>		
<i>Mycobacterium leprae</i>		

Table 2 *In vitro* ефикасност на clarithromycin (MIC в µg/ml)

Микроорганизми	Clarithromycin MIC ₉₀ (µg/ml)
Methicillin-чувствителни <i>Staphylococcus aureus</i>	0.125
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.015
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.015
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.06
<i>Streptococcus viridans</i>	0.03
<i>Corynebacterium</i> spp.	4
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.5
<i>Campylobacter jejuni</i>	2
<i>Legionella pneumophila</i>	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	8
<i>Bordetella pertussis</i>	0.03
<i>Bacteroides fragilis</i>	2
<i>Cl. perfringens</i>	0.5
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.03
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0.125
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.015 - 0.03
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.03 - 0.5
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0.025 - 1.0
<i>Helicobacter pylori</i>	0.03

<i>Mycobacterium avium</i> (with AIDS)	16
<i>Mycobacterium avium</i> (not with AIDS)	8 - 16
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	4
<i>Mycobacterium kansasii</i>	1
<i>Mycobacterium xenopi</i>	0.25 - 0.5
<i>Mycobacterium chelonae</i>	0.25
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1

При определяне чувствителността на бактериите спрямо clarythromycin е използван стандартизиран метод на базата на разреждане. Един микроорганизъм е чувствителен към clarythromycin, ако MIC е <2 µg/ml ; умерено чувствителен - при MIC < 4 µg/ml ; резистентен при MIC < 8 µg/ml.

H. influenzae се счита за чувствителен спрямо лекарствения продукт при MIC < 8 µg/ml.

За контрола в този стандартизиран метод се използва *S. aureus* ATCC 29213, чиято MIC трябва да бъде от 0.12 до 0,5 µg/ml.

Съществуват няколко метода за изследване чувствителността на микобактерии и *H. pylori*, които не са стандартизирани.

Ефект на clarythromycin по отношение на чревната микрофлора.

Ефектът на clarythromycin спрямо чревната микрофлора е установен при здрави доброволци, които са приемали по 250 mg clarythromycin 2 пъти дневно в продължение на 7 дни.

По време на изследването не са установени значителни промени в броя на стафилококи, микрококи, ентерококи, аеробни дифтероиди, анаеробни коки, еубактерии , клостридии и Veillonella.

Растежът на колонии от стрептококи, грам отрицателни чревни бактерии, лактобацили, бифидобактерии и *Bacteroides* spp е умерено инхибиран. При двама от доброволците броят на *Candida albicans* се е увеличил.

5.1.3 Резистентност спрямо макролиди

Установено е, че в Европа резистентността на пневмококите към макролиди се е повишила, от порядъка на 2.7% до 40.6% през 1996г. В Словения през 1998 г. е установена 4,6% резистентност. Резистентността на *S. pyogenes* в повечето случаи е под 5%. В Словения е измерена около 5,8% през 1998г. В същата година резистентността на *S. aureus* спрямо еритромицин е била 6,9%. Отново в Словения резистентността на *H. influenzae* към азитромицин и вероятно към clarythromycin е достигнала до 3,6%. Рядко се установява резистентност на *M. catarrhalis* и *C. diphtheriae*. Много рядко микоплазми и *Chlamidia pneumoniae* са били резистентни спрямо препарата. До голяма степен съществува кръстосана резистентност към еритромицин и clarythromycin, което на практика означава

че бактериите, резистентни "ин-витро" към еритромицин се считат за резистентни и към clarythromycin, докато не се направи антибиограма.

Първичната резистентност на грам отрицателни бактерии като ентеробактерии, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. вероятно се дължи на относителната непроницаемост на бактериалната външна клетъчна мембрана по отношение на антибиотици. Придобитата резистентност на бактериите към макролиди се развива, както следва от :

- увеличено излизане на антибиотика от бактериите /*S. epidermidis*/
- инактивиране на ензими /естерази, фосфотрансферази, *E. coli*, *P. aeruginosa*/

- промяна на прицелното място, с което се свързва макролида - най-честият механизъм.

Резистентността може да бъде конститутивна и индуцируема. Конститутивна резистентност е кръстосаната резистентност към всички макролиди, включително линкозамиди и стрептограмин тип Б /MLSb/.

При индуцируемата резистентност, бактериите са устойчиви само към макролиди с 14-членен лактонов пръстен /еритромицин, рокситромицин, clarythromycin/ и с 15-членен /азитромицин/, но не и към макролиди с 16-членен пръстен /спирамицин, йоозамицин, мидекамицин, миокамицин/, линкозамиди и стрептограмин Б. Резистентност към MLSb се наблюдава при следните бактерии: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium spp* и *Bacteroides spp*.

Придобиване на резистентност поради увеличено излизане на антибиотика от клетката е установено при *S. epidermidis*, а в последно време и при много стрептококи с фенотип М.

Те са резистентни към 14- и 15-членните макролиди, но не и към 16-членните, линкозамиди и стрептограмин Б.

Резистентността е генно обусловена чрез /*mefA* и *mef E*/, които кодират появата на този фенотип при бактериите. Тези гени, често се намират в *S. pyogenes*, *S. agalactiae* и *S. pneumoniae*. Някои бактерии са резистентни по различни механизми.

5.2 Фармакокинетични свойства

5.2.1 Резорбция

Clarythromycin е стабилен в присъствие на стомашна киселина. Бионаличността му е приблизително 55% от перорално приетата доза. Храната може да забави резорбцията, но не променя съществено бионаличността на clarythromycin. Около 20% от clarythromycin бързо се метаболизира до 14-хидроксyclarythromycin, със същия биологичен ефект, както при clarythromycin. При здрави доброволци са установени серумни концентрации, пропорционални на количеството приета доза. Препаратът достига максимални серумни концентрации за по-малко от 3 часа. След единична перорална доза от 250 mg clarythromycin, средните концентрации са 0,62 µg/ml до 0,84 µg/ml, а след единична доза от 500 mg, те са били от порядъка на 1,77 до 1,89 µg/ml. Съответните концентрации на 14-хидрокси метаболита са от 0,4 до 0,7 µg/ml след прием на доза от 250 mg и от 0,67-0,8 µg/ml след доза от 500 mg. Стойностите на площта под кривата на серумната концентрация във времето /AUC x време/ са 4 µg/ml x h след прием на доза от 250 mg и 11 µg/ml x h след прием на доза от 500 mg.

След многократен прием на дози от 250 mg clarythromycin два пъти дневно, равновесна концентрация на clarythromycin се достига след петата доза, с максимална концентрация на clarythromycin 1 µg/ml и на 14-хидроксyclarythromycin 0,6 µg/ml.

Максималните равновесни концентрации при деца, приемащи clarythromycin под форма на орална суспензия в дози 7,5 mg/kg 2 пъти дневно на всеки 12 часа са от порядъка на 3 µg/ml до 7 µg/ml, а съответните концентрации на 14-хидрокси метаболита са от 1 µg/ml до 2 µg/ml.

5.2.2 Разпространение в тъканите

Макролидите са с ниска степен на йонизация и са мастно разтворими, което обуславя доброто им разпространение в телесните течности и тъкани. Обикновено концентрациите на clarythromycin в тъканите са около 10 пъти по-високи от серумните концентрации. Високи концентрации са установени в белите дробове

/8.8mg/kg/, сливиците /1.6 mg/kg/, лигавицата на носа, кожата, слюнката, алвеоларните клетки, храчките и средното ухо. Обемът на разпределение на clarythromycin при здрави доброволци сред прием на единична доза от 250 mg и/или 500mg е съответно 226 до 266 L или 2.5 l/kg. Обемът на разпределение на 14-хидроксисlarythromycin е 304 до 309 L. Clarythromycin се свързва в малка степен и обратимо със серумните протеини.

5.2.3 Метаболизъм и екскреция

Clarythromycin се метаболизира в черния дроб. Установени са най-малко 7 метаболита. Най-важният е 14-хидроксисlarythromycin. Clarythromycin се екскретира главно в урината под форма на метаболити или в непроменен вид и в много по-малък процент /4%/ във фекалиите. Около 20% от доза 250 mg и 30% от доза 500 mg се елиминират непроменени в урината. 10 до 15% от приетата доза се екскретират в урината под форма на 14-хидроксисlarythromycin. Времето на полуелиминиране на clarythromycin в доза 250 mg/12h е 3-4 часа, в дози 500 mg/12h , 5-7 часа.

5.2.4 Влияние на възрастта върху фармакокинетиката

Деца и кърмачета: Резултатите от клиничните изпитвания са показали, че фармакокинетиката на clarythromycin в доза 7.5 mg/kg телесно тегло, приета 2 пъти дневно, е подобна на фармакокинетиката при възрастни.

Пациенти в напреднала възраст: Според отчетените резултати при пациенти в напреднала възраст не се налага адаптиране на дозата, освен в случаите с тежко функционално бъбречно увреждане.

Влияние на заболяване върху фармакокинетиката: След прием на 200 mg clarythromycin, при пациенти с тежко бъбречно заболяване се наблюдава повишена максимална плазмена концентрация и AUC и понижено елиминиране на clarythromycin в сравнение със здрави доброволци. Общото елиминиране на clarythromycin при пациенти с тежко бъбречно увреждане се понижава от 26,5% до 3,3%, в сравнение със здрави възрастни. Тези резултати показват необходимостта от понижаване на дозата или увеличаване на интервала от време между приемите при пациенти с чернодробно увреждане, те не се различават от концентрациите при здрави хора, докато концентрациите на 14-хидрокси метаболита са по-ниски.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведените изследвания по отношение на остра токсичност са установили, че при лабораторни животни токсичността на clarythromycin е ниска. LD50 след перорален прием е 1,5 до >5g/kg , а след парентерално приложение 0.7 до > 5.0g/kg. Многократното прилагане на много високи дози показва, че clarythromycin оказва хепатотоксично и нефротоксично действие, а така също уврежда и стомашно-чревния тракт. Въпреки, че е установено влияние на clarythromycin върху ембриофеталното развитие, не са наблюдавани тератогенни ефекти. Няколко изпитвания *in vitro* и *in vivo* са установили, че той не притежава мутагенен потенциал. Не са известни литературни данни за канцерогенност. Някои лекарствени форми предизвикват локално дразнене. Clarythromycin не индуцира специфични антигени.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества на Fromilid филмирани таблетки 250 mg и 500 mg: propylene glycol, maize starch, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, pregelatinized starch, polacrillin potassium, talc, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide (E171), quinoline yellow colour (E104).

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

Филмирани таблетки : 5 години

6.4 Специални условия за съхранение

Филмирани таблетки : Да се пазят от влага. Да се съхраняват под 25 °C.

Да се съхраняват на място , недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистери Al фолио, PVC/PVDC фолио : 14 филмирани таблетки от 250 mg в картонена кутия

Блистери Al фолио, PVC/PVDC фолио : 14 филмирани таблетки от 500 mg в картонена кутия

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ПРОДУКТА/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

10 ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕГИСТРАЦИЯ НА КХП/ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ

11 октомври 2002