

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 4660 / 10.04.09
Одобрено: 22 / 16.09.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DEPAKINE CHRONO 500 mg prolonged release, film coated, scored tablets

ДЕПАКИН ХРОНО 500 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

DEPAKINE CHRONO 500 mg tablets *за таблетка:*

Sodium valproate (натриев валпроат) 333 mg

Valproic acid (валпроева киселина) 145 mg

Отговарящи на 500 mg sodium valproate за таблетка

За помощните вещества, вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия. Генерализирани епилептични гърчове, като тонично-клонични гърчове (grand mal), абсанси (petit mal), миоклонични гърчове и атонични гърчове. Парциални (фокални) гърчове.

Лечение на манийни епизоди, поддържащо и профилактично лечение на биполярна болест при пациенти, неповлияващи се от или нетолерирани литий.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да се адаптира съобразно възрастта, телесното тегло и индивидуалната чувствителност. Таблетката може да се дели, но не трябва да се сдъвква или стрива.

Терапевтична ефективност обикновено се постига при плазмени нива между 40-100 mg/l (300-700 $\mu\text{mol/l}$). Оптималното плазмено ниво се различава между отделните индивиди, а вероятно и при един и същ индивид в различни моменти от време.

При пациенти, които не получават друго противоепилептично лечение, за предпочитане е дозата да се повишава постепенно на интервали от по 2-3 дни до достигане на оптималната доза.

При прехвърляне от лечение с друг лекарствен продукт, или алтернативно, когато се включва като допълнителна медикация към предходно лечение, замената с Depakine Chrono трябва да се прави постепенно така, че оптималната доза да бъде достигната едновременно с намаляването и спирането на другото лекарствено средство. При прехвърляне от конвенционални таблетки Depakine към Depakine Chrono, дневната доза трябва да се запази.



При необходимост, прибавянето на друго противоепилептично лечение трябва да се извършва постепенно.

Дозировка

В общия случай първоначалната доза е 10-15 mg/kg дневно, отговаряща на 2-5 таблетки от 300 mg или 1-3 таблетки от 500 mg за повечето пациенти (60-100 kg).

Дозата трябва да се титрира до оптимално ниво, и да се раздели на 1-2 дневни приема.

При възрастни в общия случай дозата е между 20-30 mg/kg дневно, отговарящи на 4-10 таблетки от 300 mg или 2-6 таблетки от 500 mg, ако пациентът е между 60 и 100 kg.

В случай, че не може да се постигне овладяване на гърчовете с тази доза, то тя може да бъде увеличена. Пациентът трябва да се следи стриктно в случай, че получава дневна доза по-висока от 50 mg/kg.

За деца най-честата дозировка е около 30 mg/kg дневно.

Лечение на манийни епизоди, профилактично лечение на биполярна болест (възрастни):

Препоръчителната първоначална доза за лечение на мания, свързана с биполярни разстройства, е 20mg/kg/дневно. Дозата може да се увеличава до възможно бързо постигане на желанния клиничен ефект.

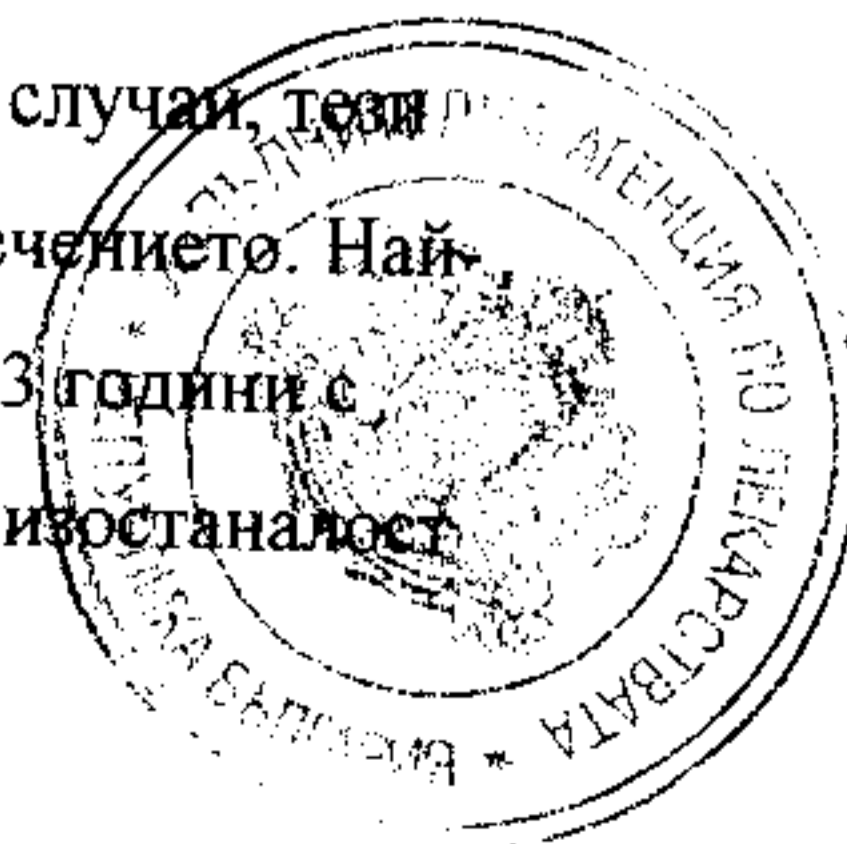
Препоръчителната поддържаща доза за лечение на биполярна болест е между 500 mg и 2000 mg дневно, разделени на 1 или 2 приема. В изключителни случаи, дозата може да се увеличи до не повече от 3000 mg дневно. Индивидуалната доза зависи от клиничния ефект, но трябва да се целят плазмени нива от 50-125 µg/ml. За профилактично лечение трябва да се дава най-ниската възможна доза.

4.3 Противопоказания

- Чернодробна недостатъчност (включително пациенти с остър или хроничен хепатит и пациенти с лична или фамилна анамнеза за тежък хепатит, особено такъв, свързан с лекарствени продукти)
- Свръхчувствителност спрямо натриев валпроат или която и да е от помощните вещества
- Порфирия

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При рисковите пациенти, преди лечението и след това периодично през първите 6 месеца трябва да се извършват функционални чернодробни изследвания. Съобщава се за чернодробни увреждания, които понякога водят до смърт. В повечето случаи, тези чернодробни увреждания възникват в течение на първите 6 месеца от лечението. Най-изложените на риск пациенти са бебетата и малките деца на възраст под 3 години с тежки гърчови нарушения, особено тези с мозъчно увреждане, умствена изостаналост



и/или вродено метаболитно или дегенеративно заболяване. След 3-годишна възраст, честотата на възникване е значително по-ниска и прогресивно намалява с възрастта.

Преди започване на лечението или преди операция, както и в случаи на спонтанни синини или кръвоизливи се препоръчва да се извършат кръвни изследвания (кръвна картина с диференциално броене, включително и брой на тромбоцити, както и изследване на коагулацията), (вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

При пациенти с бъбречна недостатъчност, може да се наложи намаляване на дозата поради повишаване нивата на свободна валпроинова киселина в серума.

Имунни нарушения се наблюдават по изключение по време на лечение с Derakine Chrono, което трябва да се вземе предвид при лечение на пациенти със системен lupus erythematosus.

В редки случаи се съобщава за панкреатит при пациенти, лекувани с натриев валпроат. Много рядко се съобщава за тежък панкреатит, който може да доведе до смърт.

Малките деца (0-2 години) са особено изложени на риск. Рискът се снижава с увеличаване на възрастта. Пациентите с тежки гърчове или неврологични увреждания, които се лекуват с няколко противоепилептични средства са изложени на особено повишен риск. Опитът сочи, че чернодробната недостатъчност заедно с панкреатит повишава риска от смъртен изход.

Пациентите получили остра коремна болка трябва незабавно да бъдат прегледани от лекар. В случай на панкреатит, валпроатът трябва да се спре.

Ако се подозира ензимен дефицит в цикъла на уреята, преди започване на лечението трябва да се изследва амониемията, поради риск от хиперамониемия с валпроат.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от повишаване на телесното тегло при започване на лечението; трябва да се вземат подходящи мерки за намаляването на този ефект (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Рязкото спиране на Derakine Chrono може да предизвика опасност от повишаване честотата на гърчовете и дори да доведе до status epilepticus.

Валпроат трябва да се предписва на жени с репродуктивен потенциал само след консултация със специалист.

Доказано беше, че валпроатът стимулира репликацията на HIV в хода на някои проучвания *in vitro*. Не е установявана клинична значимост.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Следните комбинации с derakine могат да наложат корекция на дозата.



aspirin, cimetidine, ethosuximide, felbamate, phenobarbital, phenytoin, fluoxetine, carbamazepine, карбапенеми (като например ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem), lamotrigine, lorazepam, nimodipine и primidone.

Aspirin: Три случая, отнасящи се до деца сочат, че aspirin (12-20 mg/kg на всеки 4 часа) могат да повишат свободното фармакологично активно ниво на валпроат в плазмата.

Cimetidine: Cimetidine повишава плазмената концентрация на натриев валпроат по механизма на инхибиране на метаболизма му. Доказано е при еднократни дози.

Комбинацията трябва да се избягва, освен ако не се извършва мониториране на нивата на валпроат в плазмата.

Erythromycin: Съобщение за клиничен случай допуска, че erythromycin може да доведе до повишени плазмени концентрации на валпроат вероятно вследствие инхибиране на метаболизма.

Ethosuximide: Натриевият валпроат повишава концентрацията на ethosuximide в плазмата с последващ риск от нежелани лекарствени реакции. Препоръчва се в хода на комбинирана терапия да се мониторира нивата на ethosuximide в плазмата.

Felbamate: При едновременно лечение, плазмените концентрации на валпроат се повишават с 30-55%.

Phenobarbital: Натриевият валпроат инхибира метаболизма на phenobarbital (който също е метаболит на primidone), което предизвиква бавно повишаване на плазмените нива, ако дозата не се намали. Взаимодействието може да се преодолее чрез неколкостранно изследване на phenobarbital в плазмата.

Phenytoin: Натриевият валпроат измества phenytoin от местата му на свързване с плазменния албумин. Така се намалява общото количество phenytoin в плазмата, но концентрацията на свободната фракция не се променя, ако метаболизмът на phenytoin не се блокира същевременно от валпроата. Когато phenytoin се изследва, се определя общото му ниво. Поради това взаимодействието е от значение, когато се определя концентрацията. Добре е да може да се изследва свободния phenytoin в плазмата. В общия случай, не се налага дозата на phenytoin да се коригира при включване на валпроат.

Fluoxetine: Fluoxetine може да инхибира метаболизма на валпроата и да предизвика повишаване на плазмените концентрации.

Carbamazepine: Когато се спре carbamazepine след комбинирано лечение с валпроат плазмената концентрация на валпроат може да се повиши, тъй като индуцирането на метаболизма му спира. От друга страна, валпроиновата киселина инхибира ензима



epoxide hydrolase, който метаболизира carbamazepine epoxide, активен метаболит на carbamazepine. Това води до повишени нива на epoxide в плазмата.

Карбапенемите (като ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem): Понижение на плазмените нива на валпроиновата киселина, понякога свързано с гърчове е отбелязано при съвместно лечение с карбапенеми. Ако тези антибиотици трябва да се прилагат, препоръчително е стриктно проследяване плазмените нива на валпроиновата киселина.

Lamotrigine: Валпроатът увеличава полуживота на lamotrigine с 30%, вероятно понеже се инхибира конюгацията с глюкуроновата киселина. Ето защо, дозата на lamotrigine трябва да се намали при пациенти, лекувани с валпроат (вж. "Дозировка").

Lorazepam: Метаболизмът на lorazepam посредством глюкоруниране е с 40% по-нисък в сравнение с контролите при пациенти, лекувани с валпроат. При подобни пациенти има основания да се даде по-ниска доза на lorazepam.

Mefloquine: Няколко съобщения за клинични случаи сочат, че mefloquine може да предизвика епилептични припадъци и гърчове при терапия в комбинация с валпроат. Поради това е неподходящо mefloquine да се предписва на пациенти с епилепсия.

Nimodipine: В сравнение с контролите, които не се лекуват съвместно с nimodipine, плазмените концентрации на валпроиновата киселина са с 50% по-високи при пациентите, лекувани с валпроинова киселина, вероятно поради инхибиране на метаболизма.

Primidone: Валпроатът може да повиши плазмените нива на активния метаболит на primidone, т.е. phenobarbital, вж. по-горе.

Zidovudine: Валпроиновата киселина инхибира глюкорунирането на zidovudine *in vitro*. В едно съобщение за клиничен случай, плазмената концентрация на zidovudine се е повишила трикратно след включването на валпроинова киселина.

Съвместното лечение с лекарствени продукти, съдържащи пивалова киселина, като напр. pivampicillin и pivmecillinam трябва да се избягва.

Derakine Chrono може да потенцира ефекта на лекарствени продукти, повлияващи кръвната коагулация, напр. warfarin и салицилати. Derakine Chrono може също да потенцира седативния и хипнотичен ефект на антидепресантите.

Derakine Chrono може да потенцира седативния ефект на алкохола.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:



Епидемиологичната информация сочи, че лечението на епилепсия с валпроат по време на първия триместър води до повишен риск от малформации в сравнение с някои други противоепилептични средства. Освен това, комбинираното лечение допълнително повишава риска от малформации в сравнение с монотерапията. Валпроат трябва да се предписва на жени с репродуктивен потенциал само след консултация със специалист. Ползите от лечението трябва да се преценят спрямо рисковете за плода.

Биполярни нарушения: Ако, пациентка лекувана с валпроат по повод биполярни разстройства планира бременност, трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Риск свързан с противоепилептичното лечение по време на бременност:

Децата на майки, подложени на противоепилептично лечение по време на бременност, са изложени на 2 до 3 пъти по-висок риск да се родят с малформации в сравнение с честотата, отчетена при общата популация.

Във все повече проучвания се съобщава за забавено развитие при деца, родени от майки, получаващи противоепилептична терапия по време на бременността. Трудно е да се отдиференцира, дали това може да се дължи на противоепилептичното лечение, или на други, свързани със заболяването, фактори.

Ако овладяването на гърчовете бъде влошено или се прекрати, това може да представлява значителна опасност както за майката, така и за плода. Когато по време на бременност се предписват противоепилептични средства, това трябва да се вземе предвид.

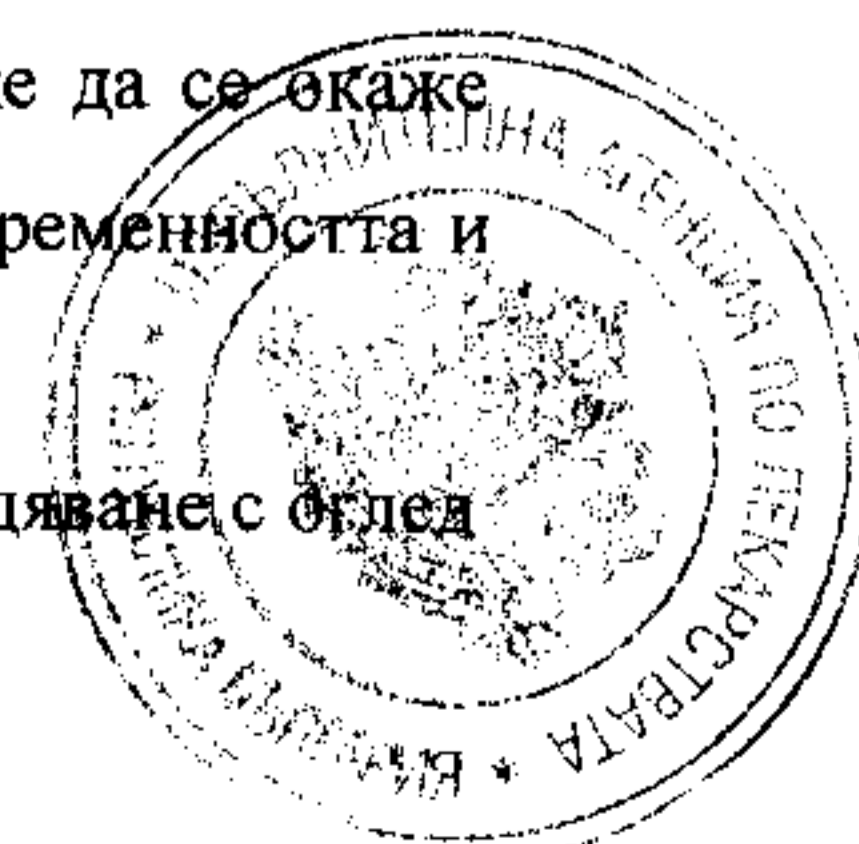
Риск свързан с натриевия валпроат:

Повишена честота на малформациите, в това число дефекти на нервната тръба, черепно-лицеви дефекти, малформации на крайниците и множествени аномалии ангажиращи различни системи на организма, се отчитат в поколението на майки с епилепсия, лекувани с валпроат. Комбинираната терапия видимо допълнително повишава този риск.

Някои данни сочат връзка между експозицията на валпроат *in-utero* и риска от забавено развитие (често свързано с черепно-лицева патология), особено при вербалния коефициент за интелигентност.

В случай, че се приеме за необходимо лечението с валпроат, се препоръчва монотерапия с минималната ефективна дневна доза. За предпочитане е прилагането на няколко отделни приема в течение на деня и използването на лекарствени форми със забавено освобождаване. При планиране на бременност, от полза може да се окаже добавянето на фолиева киселина, която трябва да се предпише преди бременността и по време на първия триместър.

Въпреки това, трябва да се установи специализирано пренатално проследяване с оглед



да се открие появата на дефекти на нервната тръба или други малформации.

Риск за новороденото:

Налице са съобщения за изключително редки случаи на хеморагичен синдром при новородени, чиито майки са вземали натриев валпроат по време на бременността. Заболяването е свързано с ниски нива на фибриноген или афибриногенемия и може да бъде смъртоносно. Този синдром трябва да се различава от снижаването на витамин К-зависимите коагулационни фактори, което се предизвиква от phenobarbital и други ензимни индуктори.

Поради това, при новородени трябва да се обмисли адекватното изследване на функционалността на хемостазата (брой на тромбоцити, P-fibrinogen, PK-INR, APTT), особено при възникването на симптоми на кървене.

Кърмене:

Натриевият валпроат се екскретира в майчиното мляко. Тази екскреция е с тенденция да няма значимост при прилагане на терапевтични дози.

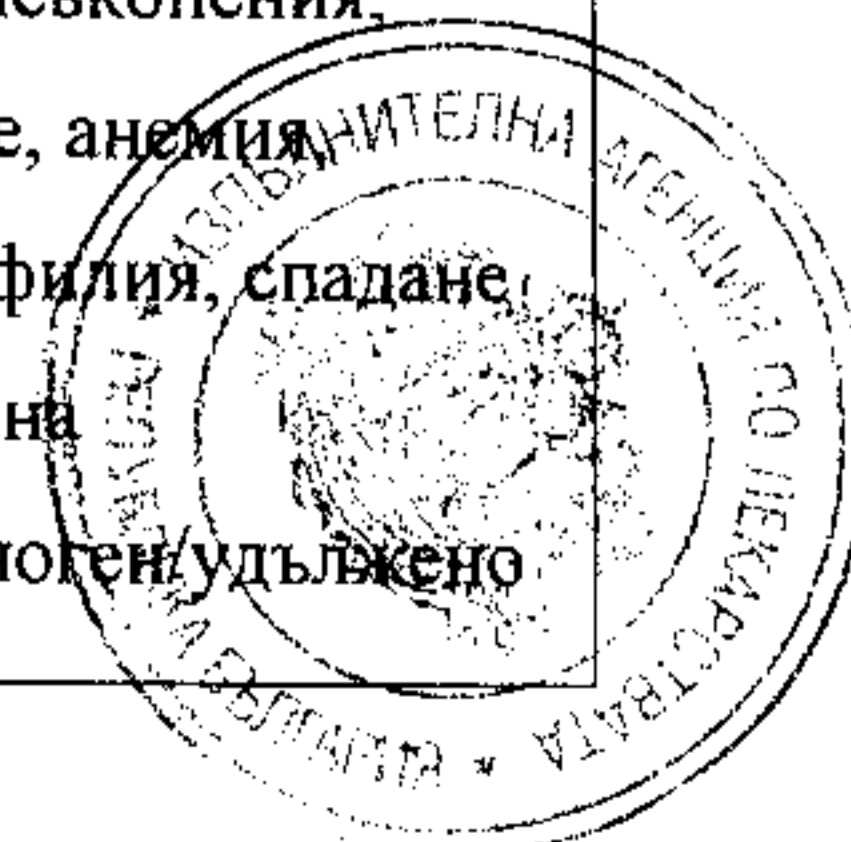
4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Способността да се реагира може да се влоши по време на лечение с Depakine Chrono. Това трябва да се вземе предвид в ситуации, когато особено се налага бодрост, напр. при шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тромбоцитопенията ($<150\ 000\ \text{mm}^3$) често е преходна. Предимно при деца се съобщава за няколко случая на смъртоносно чернодробно увреждане с некроза. Те често са получавали натриев валпроат във високи дози и са били на комбинирано лечение, но чернодробна недостатъчност възниква също и в хода на лечение със самостоятелно приложен натриев валпроат.

Орган система	Чести ($>1/100, <1/10$)	Ниска честота ($<1/1000, <1/100$)	Редки ($>1/10\ 000, <1/1000$)
Нарушения на кръвната и лимфната системи	Лекостепенна тромбоцитопения, намалена тромбоцитна адхезия, удължено време на кървене. Хиперамониемия.		Тежка тромбоцитопения, тежка левкопения, кървене, анемия, еозинофилия, спадане нивата на фибриноген/удължено



			време на кървене
Ендокринни нарушения		Аменорея, нередовен менструален цикъл.	
Психиатрични нарушения		Промени в характера, трудно заспиване.	Психози, обърканост.
Нарушения на нервната система	Тремор.	Атаксия.	Парестезии, обратимо състояние подобно на деменция, обратим паркинсонизъм.
Съдови нарушения			Васкулит.
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки, чувство на празнота, гадене, повръщане, диария.		Панкреатит, обстипация.
Хепато-билиарни нарушения	Промени в чернодробните изследвания, напр. повишени трансаминази и нива на фосфатите.	Тежко засягане на черния дроб (известен брой случаи на смъртоносна чернодробна некроза) при деца под 3 години на множествена терапия.	Тежко засягане на черния дроб при деца над 3 години.
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Опадване на косата, промяна в цвета на косата.	Кожен обрив.
Бъбречни и		Enuresis,	



отделителни нарушения		повишаване честотата на микция.	
Общи нарушения	Повишен апетит, патологично наддаване на тегло, анорексия и загуба на тегло.	Отпадналост.	Главоболие, хипотермия, периферни отоци.

Стомашно-чревните нежелани реакции обикновено са преходни. Неврологичните нежелани реакции като тремор често са дозозависими и могат да бъдат избегнати с понижаване на дозата. Същото се отнася и за опадването на косата и промяната в цвета на косата.

В случай на внезапно гадене, повръщане, анорексия, летаргия или неадекватно овладяване на гърчовете, трябва да се проследи чернодробната и панкреатичната функция. Честотата на чернодробна недостатъчност при множествена терапия при деца под 3 години е 1/800, а при деца на възраст 3-11 години е 1/7000. Общата честота на чернодробна недостатъчност при деца на възраст 3-11 години е 1/17 000.

Чернодробната недостатъчност при по-големи деца на монотерапия е много рядка. Броят на случаите на смъртоносно чернодробно увреждане през последните години намалява. Изследването на белтъчния синтез (напр. протромбиново време) е най-добрият от ранните маркери за евентуално тежко засягане на черния дроб.

В много редки случаи се съобщава за алергични реакции като уртикария, екзема и ангиоедем.

Възможно е да възникнат случаи на изолирана и умерена хиперамониемия без промени във функционалните чернодробни изследвания, и те не са повод за прекратяване на лечението. Съобщава се и за хиперамониемия свързана с неврологична симптоматика. В подобни случаи е уместно да се извършат допълнителни изследвания.

От валпроат могат да възникнат кожни реакции като екзантемен раш. В изключителни случаи се съобщава за токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson и erythema multiforme.

Съобщава се за случаи на хипонатриемия.

Във връзка с лечение с валпроат се съобщава за редки случаи на обратима или необратима загуба на слуха, но не е установена връзка между причина и ефект.

Налице са изолирани съобщения за синдром на Fanconi във връзка с лечение с



валпроат.

Повишаването на телесното тегло като рисков фактор за синдром на яйчникова поликистоза, трябва да се проследява внимателно (вж. 4.4 Предупреждения и предпазни мерки).

При множествена терапия, отпадналостта е често срещана и често възниква в резултат от взаимодействия.

4.9 Предозиране

Признаците на остро масивно предозиране обикновено включват кома с мускулна хипотония, хипорефлексия, миоза, нарушена респираторна функция и метаболитна ацидоза.

Симптомите обаче, могат да са променливи и се съобщава за гърчове при наличието на много високи плазмени нива.

Болничното лечение на предозирането трябва да включва: стомашен лаваж, който е от полза до 10 -12 часа след поглъщането, осмотична диуреза, кардио-респираторно мониториране. В много тежки случаи могат да се извършат диализа или обменно кръвопреливане. Може да се опита прилагането на Naloxone (често са необходими дози по-високи от тези за опиоидите). Diazepam се прилага при гърчове.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противоепилептични средства

АТС код N03A G01

Широкоспектърен противоепилептичен агент.

Валпроат упражнява ефектите си главно на ниво централна нервна система.

Фармакологичните изследвания върху животни демонстрираха, че Derakine Chrono притежава противогърчови свойства при различни модели на експериментална епилепсия (генерализирани и парциални гърчове).

При хора, Derakine Chrono също демонстрира противоепилептична активност при различни видове епилепсия.

Основният му механизъм на действие видимо е свързан с подсилване на ГАМК-ергичната активност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Натриевият валпроат се абсорбира бързо и пикови плазмени нива се постигат в рамките на 1-4 часа, и е стабилен в продължение на 4-14 часа. При перорален прием, 85-100% от дозата се абсорбира. Полуживотът при повечето пациенти е 8-20 часа, но в



отделни случаи може да бъде значително по-дълъг. Нарушената бъбречна функция удължава полуживота. Плазменият полуживот може да се удължи до 60 часа при деца под 2 месеца, но при по-големи деца той е подобен на този при възрастни.

Взаимовръзката между дадената доза и ефекта, съответно между плазмената концентрация и ефекта, не са точно оценени. Steady state плазмена концентрация се достига в повечето случаи след 3-5 дни лечение. Ликворната концентрация достига приблизително 10% от плазмената концентрация. Натриевият валпроат се свързва с протеините в приблизително 90%. Високата степен на свързване с протеините може да предизвика риск от клинично значими взаимодействия с други противоепилептични лекарствени средства, особено phenytoin (вж. 4.5 "Лекарствени взаимодействия"). Задоволителен клиничен ефект обикновено се достига при концентрации между 300-700 $\mu\text{mol/l}$, но е необходимо да се вземе предвид цялостната клинична ситуация при пациента (вж. 4.2 "Дозировка и начин на приложение"). Натриевият валпроат се метаболизира във висока степен и се екскретира в урината под формата на конюгирани метаболити.

Derakine Chrono има по-ниска C_{max} и е с по-малко флукуации в плазмената концентрация през деня в сравнение с гастро-резистентните таблетки.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма допълнителни данни, освен споменатата информация в отделните точки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

500 mg депо таблетки: Ethyl cellulose, hypromellose, anhydrous colloidal silica, hydrated colloidal silica, saccharin sodium, polyacrylate, macrogol, talc, titanium dioxide. (Етил целулоза, хипромелоза, колоиден силициев двуокис анхидрид, хидриран колоиден силициев двуокис, захарин натрий, полиакрилат, макрогол, талк, титаниев двуокис).

6.2 Несъвместимости

Няма данни.

6.3 Срок на годност

3 години.

Таблетките могат да се отпускат под брой в аптеките. В този случай срокът на годност е 3 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка (чувствителен на влага).

6.5 Естество и съдържание на опаковката

500 mg таблетки: Кутия с 30 таблетки (пластмасова туба).



6.6 Указания за употреба, работа и изхвърляне

Няма специални указания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Санофи-Авентис България ЕООД

1303 София, бул.Ал.Стамболийски 103-България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010812

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

23.07.2001/ 19.10. 2006

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Юни 2008



LI LU LV MT NL NO PL PT EL ES FI FR HU IE IS IT SE SI SK UK NONE

Тип на промяната:

Type of Application

- Тип IA**
Type IA
- Тип IB**
Type IB
- Тип II**
Type II

- Безопасност**
Safety
- Показание**
Indication

Състояние (показание) посочено в "Регистъра на определените за лекарствен продукт, предназначен за лечение, профилактика и диагностика на редки заболявания"²

Condition (indication) listed in the Human "Register of designated Orphan Medicinal Products"²

- Да/Yes** **Не/No**
- След спешни ограничителни мерки за безопасност**
Following Urgent Safety Restriction
- Качество**
Quality
- Други**
Other
- Годишна промяна за човешки ваксини срещу грип**
Annual variation for human influenza vaccines

^{1A} Номерът се попълва от притежателя на разрешението за употреба/удостоверението за регистрация, като се посочва точния пореден номер на Процедурата по взаимно признаване съгласно част 1 на "Добра практика за подаване и обработване на промени при процедура по взаимно признаване" (<http://heads.medagencies.org/>)

^{1A} Number to be completed by the Marketing Authorisation/Registration Holder, reflecting the correct sequential Mutual Recognition Procedure Number according to Chapter 1 of the 'Best Practice Guides for the submission and processing of variations in the Mutual Recognition Procedure' (<http://heads.medagencies.org/>)

