

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Dibiglim® 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

стр. 1 от 11

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Dibiglim®

/Дибиглим/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-15563-6/29.12.06
разрешение за употреба №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg, 2 mg, 3 mg или 4 mg глимепирид (glimepiride).

№ 9 / 19.12.06 *Ment.*

За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

1 mg: Розова, леко шарена, продълговата, плоска, със скосени ръбове, двустранно маркирана

2 mg: Зелена, леко шарена, продълговата, плоска, със скосени ръбове, двустранно маркирана

3 mg: Светло жълта, леко шарена, продълговата, плоска, със скосени ръбове, двустранно маркирана

4 mg: Синя, леко шарена, продълговата, плоска, със скосени ръбове, двустранно маркирана

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Глимепирид е показан при II тип захарен диабет, където диетата, упражненията и намаляването на телното се явяват недостатъчни.

4.2 Дозировка и начин на прилагане

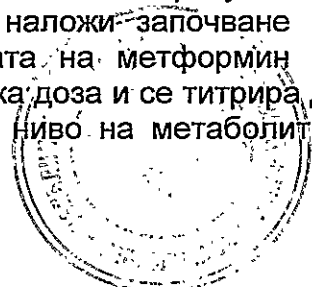
Ефикасното лечение на диабета се базира на правилна диета, упражнения и редовно контролиране на кръвта и урината. Отрицателните явления от неспазване на препоръчаната диета не могат да се компенсират с таблетки или с инсулин.

Дозата зависи от метаболитните контролни стойности (съдържание на глюкозата в кръвта и урината).

Началната доза е 1 mg глимепирид на ден. Ако се постигне добър контрол, тази доза може да остане като поддържаща.

Ако постигнатият контрол е незадоволителен, дозата следва да се увеличи като се държи сметка за метаболитния контрол. Дозата се коригира на интервали от 1 до 2 седмици на 2, 3 или 4 mg глимепирид на ден. По-големи дози от 4 mg глимепирид дневно рядко дават по-добри резултати. Максималната препоръчителна доза е 6 mg глимепирид на ден.

При пациенти, при които не може да се постигне желания резултат с максималната дневна доза метформин, може да се наложи започване на едновременна терапия и с глимепирид. Докато дозата на метформин се запазва същата, то глимепирид терапията започва с ниска доза и се титрира до максималната дневна доза в зависимост от желаното ниво на метаболитно



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Dibiglim® 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

стр. 2 от 11

регулиране. Комбинираната терапия следва да се провежда под строго лекарско наблюдение.

При пациенти, които не могат да постигнат желаните резултат с максималната дневна доза глимепирид, може да се наложи започване на едновременна терапия и с инсулин. Докато дозата на глимепирид се запазва същата, то инсулин терапията започва с ниска доза и се титрира до максималната дневна доза в зависимост от желаното ниво на метаболитно регулиране. Комбинираната терапия следва да се провежда под строго лекарско наблюдение.

В повечето случаи, една доза глимепирид на ден е достатъчна. Препоръчва се тази доза да се взема непосредствено преди или по време на стабилна закуска, а тогава, когато пациентът не закуства, преди или по време на първото основно хранене за деня.

Ако се пропусне приема на лекарството, следващата доза не трябва да се увеличава.

Таблетките трябва да се гълтат цели с достатъчно количество течност.

Ако пациентът получи хипогликемична реакция след приемане на една таблетка глимепирид от 1 mg, това показва, че контролът може да става само чрез диетата.

По време на курса на лечение нуждата от глимепирид може да намалее, тъй като по-добрият контрол на диабета се свързва с по-висока инсулинова чувствителност. По тази причина, за да се избегне хипогликемията трябва достатъчно рано да се помисли за намаляване на дозата или за спиране на терапията. Промяна в дозата се налага и когато пациентът промени теглото си или стила си на живот или настъпят други обстоятелства, които повишават риска от хипо- или хипергликемия.

Преминаване от други перорални антидиабетични средства към глимепирид:

Преминаването от други перорални антидиабетични средства към глимепирид по принцип е възможно. Трябва да се вземе предвид силата и периода на елиминиране на предходното лекарство във връзка с преминаването към глимепирида. В някои случаи, особено при антидиабетични средства с дълъг полуживот (като хлорпропамид) се препоръчва период на почивка от няколко дни, за да се минимизира риска от хипогликемия, който се свързва с ефекта на привикване. Препоръчителната начална доза е 1 mg глимепирид дневно. Тази доза може да бъде стъпаловидно увеличавана на базата на метаболитния ефект. Процедурата е описана в частта за началната терапия.

Преминаване от инсулин към глимепирид:

Преминаване към глимепирид може да е показано при някои случаи на пациенти с диабет тип 2, които се регулират с инсулин. Подобно преминаване от един към друг тип терапия се извършва под строг лекарски контрол.

Бъбречно или чернодробно увреждане:

Виж частта 4.3 "Противопоказания".



4.3 Противопоказания

Глимепирид не трябва да се прилага в следните случаи: инсулин-зависими диабетици, диабетна кома, кетоацидоза, тежки бъбречни или чернодробни проблеми, доказана свръхчувствителност към глимепирид, други сулфанилурейни продукти или сулфонамиди, както и към някои от помощните вещества в таблетките.

В случай на тежки бъбречни или чернодробни проблеми се препоръчва преминаване към инсулин.

Глимепирид е противопоказан при бременни жени и кърмачки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Глимепирид трябва да се приема непосредствено преди или по време на хранене.

Глимепирид терапията може да причини хипогликемия при нередовно хранене и особено при пропускане на хранене. Възможните симптоми на хипогликемия включват главоболие, вълчи апетит, гадене, повръщане, умора, сънливост, смущения в съня, неспокойство, агресивност, нарушена способност за концентрация, будност и реакция, депресия, объркване, нарушения в говора и зрението, афазия, тремор, пареза, сетивни нарушения, виене на свят, безпомощност, загуба на самоконтрол, делириум, церебрални конвулсии, сънливост и загуба на съзнание до степен на и включващо кома, повърхностно дишане и брадикардия.

Освен това, може да се проявят белези на адренергично обратно регулиране, като потене, влажна кожа, безпокойство, тахикардия, хипертония, сърцебиене, ангина пекторис, и сърдечни аритмии.

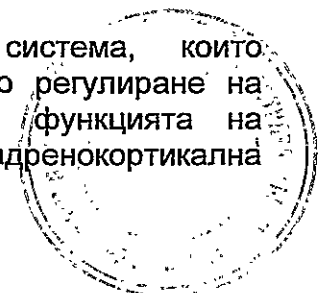
Клиничната картина на тежък хипогликемичен пристъп може да наподобява апоплексия. По правило симптомите преминават след прием на карбохидрати (захар). Изкуствените подсладители нямат никакъв ефект.

Други сулфанилурейни продукти показват, че хипогликемията може да се повтаря, независимо от първоначално успешната терапия.

Случаи на тежка или продължителна хипогликемия, които временно биха могли да се контролират чрез обичайните количества захар, изискват незабавно медицинско лечение и, в редки случаи, хоспитализиране.

Рискът от хипогликемия се повишава от следните фактори:

- Нежелание или (типично при по-възрастни пациенти) неспособност на пациента да оказва съдействие,
- Недохранване, нередовно хранене, пропускане на хранене или постене,
- Променени навици на хранене,
- Нарушен баланс между физическа активност и приема на карбохидрати,
- Консумация на алкохол, особено в комбинация с пропуснатите храненияя,
- Нарушена бъбречна функция,
- Тежки чернодробни увреждания,
- Предозиране на глимепирид,
- Някои некомпенсирани нарушения на ендокринната система, които влияят на въглехидратния метаболизъм или обратно регулиране на хипогликемията (както при някои нарушения във функцията на щитовидната жлеза и предна хипофизна и адренкортикална недостатъчност),



- Едновременно прилагане на някои други продукти (виж частта "Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие").

Терапията с глимепирид изисква редовно мониториране на глюкозните нива в кръвта и урината, и се препоръчва определяне на пропорцията на гликирания хемоглобин.

По време на глимепирид терапията се налага да се извършва също редовен мониторинг на кръвния профил (най-вече на левкоцитите и тромбоцитите) и на чернодробната функция.

В стресови ситуации може да се окаже уместно временно преминаване към инсулин (таква ситуации са напр. инциденти, операции по спешност, инфекции съпроводени с треска, и т. н.)

Няма данни за прилагане на глимепирид при пациенти със сериозни чернодробни увреждания или при пациенти на диализа. Преминаването към инсулин е показано при пациенти със сериозно нарушена бъбречна или чернодробна функция.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други видове взаимодействия

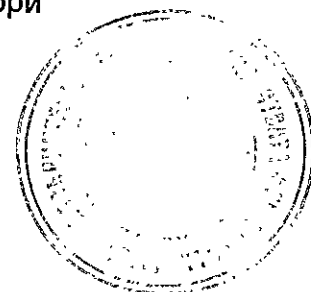
Прилагането на глимепирид заедно с някои други лекарства може да доведе до нежелано повишаване или намаляване на хипогликемичния ефект на глимепирид. По тази причина, други лекарства се вземат само със знанието или по предписание на лекаря.

Глимепиридът се метаболизира от цитохрома P450 2C9 (CYP2C9). Известно е, че метаболизмът се влияе от едновременното приложение на вещества, индуциращи CYP2C9 (напр. рифампицин) или инхибитори (напр. флуконазол). Резултатите от проучване на взаимодействието *in vivo*, докладвани в литературата, показват, че глимепирид AUC се увеличава приблизително 2 пъти от флуконазола, един от най-мощните CYP2C9 инхибитори.

Трябва да се споменат следните реакции, базирани на опита с глимепирид и други сулфанилуриейни продукти.

Могат да настъпят хипогликемични въздействия, резултат от повишения хипогликемичен ефект на паралелната употреба на глимепирид и следните вещества:

фенилбутазон, оксифенбутазон	азапропазон	и сулфинпиразон
инсулин и орални средства за лечение на диабет	метформин	салицилати и пара-амино салицилова киселина
анаболни стероиди и мъжки полови хормони	хлорамфеникол	кумарин антикоагуланти
		някои сулфонамиди с дълготрайно действие
		тетрациклини
		MAO инхибитори
		квинолони
		пробенецид
		миконазол



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Dibiglim® 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

стр. 5 от 11

фенфлурамин	пентоксифилин (висока доза парентерален)
фибрати	тритоквалин
АСЕ инхибитори	флуконазол
флуоксетин	
аллопуринол	
симпатолитици	
цикло-, тро- и ифосфамиди	

Хипогликемичният ефект на глимепирида се намалява и следва по-слаб метаболитен контрол, ако глимепирид се прилага едновременно с продукти, съдържащи следните активни агенти:

естрогени и прогестагени
салуретици, тиазидни диуретици
стимулиращи щитовидната жлеза агенти, глюкокортикоиди
фенотиазинови производни, хлорпромазин
адреналин и симпатикомиметици
никотинова киселина (големи количества) и нейните производни
лаксативи (продължителна употреба)
фентоин, диазоксид
глюкагон, барбитурати и рифампицин
ацетазоламид.

H₂ агонисти, бета-блокери, клонидин и резерпин могат да доведат както до засилване, така и до отслабване на хипогликемичния ефект.

Под влиянието на симпатолитични средства каквито са бета-блокери, клонидина, и резерпина, признаците на адренергично обратно регулиране към хипогликемия могат да намалеят или напълно да изчезнат.

Остра или хронична злоупотреба с алкохол може да доведе до непредсказуемо потенциране на хипогликемичното действие на глимепирид.

Глимепирид може да потенцира ефектите на кумариновите производни.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

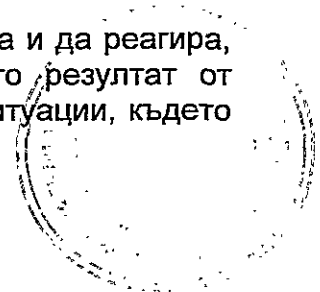
Глимепирид е противопоказан при бременност. В такъв случай се налага да се ползва инсулин. Пациентки, които планират да забременеят, следва да информират своя лекар.

Кърмене

Продуктът е противопоказан по време на кърмене. Сулфанилурейните производни, какъвто е глимепирид, преминават в кърмата в достатъчно големи количества, за да може да се заключи, че кърменето не е желателно.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и умението за работа с машини

Може да се влоши способността на пациента да се концентрира и да реагира, като резултат от хипогликемия или хипергликемия, или като резултат от нарушаване на зрението. Това може да представлява риск в ситуации, където



на тези способности се предава особено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат предупредени да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемията, свързана с шофирането. Това е особено важно при тези, които нямат способност да различават симптомите на хипогликемия или при тези, които имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи следва да се прецени дали е уместно да се разреши шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани странични ефекти

Съобразявайки се с опита от използването на глимепирид и други сулфанилурейни продукти, трябва да се изброят следните странични ефекти:

Имунна система

В много редки случаи леки реакции на свръхчувствителност могат да преминат в тежки такива, изразяващи се с диспнея, спад в кръвното налягане и понякога шок. В много редки случаи се развива алергичен васкулит. Възможни са и кръстосани алергии със сулфанилурейни продукти, сулфонамиди, или свързани с тях вещества.

Кръв и лимфна система

Глимепирид терапията рядко е съпроводена с промени в кръвната картина. Такива промени включват умерена до тежка тромбоцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия и панцитопения.

Най-общо тези явления са обратими при прекъсване на терапията.

Метаболизъм и хранене

Наблюдавани са редки случаи на хипогликемични реакции след употреба на глимепирид. По правило тези реакции са спешни, могат да бъдат тежки, и не винаги се овладяват лесно. Както при всички други начини на лечение на хипогликемия, възникването на такива хипогликемични реакции зависи от индивидуални фактори като навици за хранене и дозировка (виж също в частта "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Очи

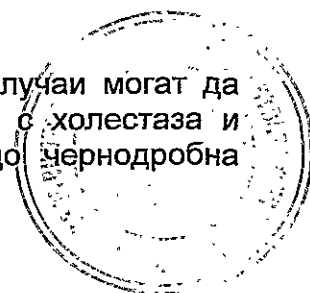
Поради изменения в нивата на глюкозата в кръвта могат да се появят преходни смущения в зрението, особено при започване на лечението.

Стомашно-чревен тракт

Стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане, диария, тежест в епигастриума, подуване на корема и коремни болки са много редки и рядко водят до прекратяване на лечението.

Чернодробно-жлъчна система

Може да се повишат чернодробните ензими. В много редки случаи могат да настъпят увреждания на чернодробната функция (например, с холестаза и жълтеница), както и хепатит, който може да прогресира до чернодробна недостатъчност.



Кожа и подкожна тъкан

Могат да се появят реакции на свръхчувствителност на кожата, каквито са сърбеж, обрив и уртикария.

В много редки случаи се наблюдава свръхчувствителност към светлина.

Разни:

В много редки случаи може да има понижаване на плазмените концентрации на натрия.

4.9 Предозиране

След предозиране на медикамента може да настъпи хипогликемия с продължителност от 12 до 72 часа, която е възможно да се повтори след първоначалното нормализиране на кръвната захар. Симптомите може да не се проявят в течение на 24 часа след инжектиране на глимепирид. По тази причина обикновено се препоръчва наблюдението да се извършва в болница. Възможни са гадене, повръщане и епигастрална болка. Обикновено хипогликемията се съпровожда от неврологични симптоми като възбуда, тремор, проблеми със зрението, проблеми с координацията, сънливост, кома и гърчове.

Лечението се състои най-вече в предотвратяване на абсорбцията на глимепирид чрез провокиране на повръщане и даване на пациента вода или лимонада с активизиран въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Ако са погълнати големи количества, препоръчително е да се направи стомашна промивка, последвана от лечение с активен въглен и натриев сулфат. Ако е погълната прекалено голяма доза, показана е хоспитализация в интензивно отделение. Трябва да се приложи глюкоза колкото е възможно по-бързо, ако е нужно чрез ударна доза интравенозна инжекция от 50 ml от 50% разтвор, последвана от вливане на 10% разтвор и строго наблюдение на кръвната захар. Продължава се със симптоматично лечение.

Тъй като е налице риск да бъде причинена опасна хипергликемия, дозата глюкоза трябва да се дава с възможно най-голямото внимание като едновременно с това се контролира кръвната захар. Това се отнася най-вече за лечението на бебета и малки деца, при които е станало случайно предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

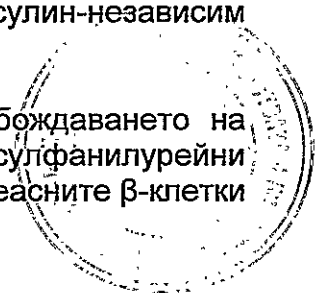
Фармакотерапевтична група:

Перорални средства за понижаване на кръвната захар - сулфонамиди, урейни производни.

АТС код: A10BB 12

Глимепирид е хипогликемично вещество, което е перорално активно и спада към сулфанилурейната група. Може да се прилага при инсулин-независим захарен диабет.

Основното действие на глимепирида е да стимулира освобождаването на инсулин от панкреасните β -клетки. Подобно на други сулфанилурейни продукти, този ефект се базира на повишения отговор на панкреасните β -клетки



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Dibiglim® 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

стр. 8 от 11

на стимулацията от физиологична глюкоза. Изглежда, че глимепирида има и подчертана екстрапанкреатична активност; това е установено и за други сулфанилурейни средства.

Освобождаване на инсулин

Сулфанилурейните продукти регулират секрецията на инсулина чрез затваряне на АТФ-чувствителния калиев канал в мембраната на β -клетките. Затварянето на калиевия канал поражда деполяризация на β -клетките и води до отваряне на калциевите канали и до повишен приток на калций в клетката.

Това води до освобождаване на инсулин чрез екзоцитоза.

Глимепиридът се характеризира с висока степен на свързване и разделяне от мембранныя протеин в β -клетката. Това се свързва с АТФ-чувствителния калиев канал, но е различно от нормалното сулфанилурейно свързващо място.

Екстрапанкреатична активност

Екстрапанкреатичната активност включва подобрена инсулинова чувствителност на периферната тъкан и намаляване на поетия от черния дроб инсулин.

Преноса на глюкозата от кръвта в периферните мускулни и мастни тъкани се осъществява от специални транспортиращи протеини, намиращи се в клетъчната мембрана. Преносът на глюкоза вътре в тези тъкани е стъпката, която определя преобразуването на глюкозата. Глимепирид много бързо повишава броя на активните молекули, пренасящи глюкозата в плазмените мембрани на мускулните и мастни клетки, което води до стимулиране на поемането на глюкозата.

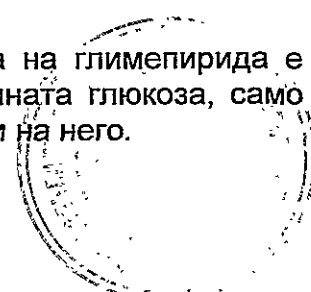
Глимепиридът повишава активността на гликозил-фосфатидилинозитол-специфична фосфолипаза С, което може да се корелира с лекарство-индуцирана липогенеза и гликогенеза в единични мастни и мускулни клетки. Глимепиридът инхибира продукцията на глюкоза в черния дроб чрез повишаване на вътреклетъчната концентрация на фруктоза-2,6 бисфосфат, което на свой ред инхибира глюконеогенезата.

Общи

При здрави доброволци минималната ефективна перорална доза е приблизително 0.6 mg. Ефектът на глимепирида зависи от дозата и е възпроизводим. По време на глимепирид терапията се запазва физиологичния отговор на усилената физическа дейност, а именно, намалена секреция на инсулин.

Не е наблюдавана съществена разлика в действието на продукта според това дали се дава 30 минути преди хранене или непосредствено преди хранене. Еднократна доза осигурява добър метаболитен контрол на пациенти-диабетици в продължение на 24 часа.

Въпреки че при здрави доброволци хидроксид метаболита на глимепирида е причина за малък, но статистически значим спад в серумната глюкоза, само малка част от общото въздействие на лекарството се дължи на него.



Комбинирано лечение с метформин

Едно изследване демонстрира подобрения метаболитен контрол при комбинираната терапия с глимепирид в сравнение с монотерапията с метформин. Отнася се за пациенти, които не постигат правилен контрол с максималната дневна доза метформин.

Комбинирано лечение с инсулин

Съществуват ограничени данни за комбинираното лечение с инсулин. Едновременно лечение с инсулин може да започне при пациенти, постигнали правилен контрол с максималната доза глимепирид. Две изследвания показват, че с тази комбинация се постига същото подобрение в метаболитния контрол както само с инсулин. При комбинираната терапия, обаче, необходимата средна доза инсулин е по-малка.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: След перорален прием се постига пълна бионаличност на глимепирида. Абсорбцията не се влияе от приема на храна, само скоростта леко се понижава. Максималните плазмени нива (C_{max}) се достигат приблизително 2.5 часа след перорален прием (средно 0.3 $\mu\text{g/ml}$ при двукратна доза от 4 mg дневно) и отношението между доза и C_{max} и доза и AUC (площ под кривата на времето/концентрацията) е линейно.

Разпределение: Глимепирид има много нисък обем на разпределение (приблизително 8.8 литра), което в общи линии се равнява на разпределението на албумина, висока степен на свързване с плазмените протеини (>99%), и нисък клирънс (около 48 ml/min).

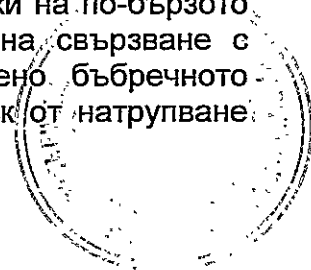
При животните, глимепирид се отделя в млякото. Той минава през плацентата. Глимепирид почти не преминава кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформиране и елиминиране: Плазменният полуживот, който корелира с плазмените концентрации при многократно подавани дози, е около 5 до 8 часа. След високи дози се наблюдава малко по-дълъг полуживот.

Установено е, че след прием на еднократна доза глимепирид, радиоактивно маркирана, 58% от нея се изхвърля чрез урината, а 35% чрез изпражненията. В урината не е открито непроменено вещество. Два метаболитни продукта са открити както в урината, така и в изпражненията (хидрокси дериват и карбокси дериват) и вероятно това се обяснява с чернодробния метаболизъм. След перорална употреба на глимепирид окончателният полуживот на тези метаболити е съответно 3 – 6 и 5 – 6 часа.

Сравнение на единична с многократно доза не показва статистически значими различия във фармакокинетиката, а степента на различията между отделните индивиди е много ниска. Без съответно натрупване.

Фармакокинетиката е сходна при мъже и жени, както и при млади и стари пациенти (над 65 годишна възраст). При пациенти с нисък креатинин клирънс има тенденция за увеличаване клирънса на глимепирид и за намаляване на средните серумни концентрации. Възможно е това да се дължи на по-бързото елиминиране, което пък се обяснява с по-ниската степен на свързване с плазмените протеини. И при двата метаболита е нарушено бъбречното елиминиране. Общо взето, не съществува допълнителен риск от натрупване при пациенти с нарушена бъбречна функция.



След операция на жлъчните пътища при пет пациенти без диабет фармакокинетиката е същата както при здрави представители от контролната група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични ефекти (например хипогликемия) са наблюдавани само в случаите на експонация, което не дава необходимите сведения за клиничната употреба, а също и в случаите, които се дължат на фармакодинамичното действие на съединението. Тези изводи се основават на конвенционални изследвания за безопасността на фармакологията, токсичността при продължителна употреба, генотоксичността, канцерогенния потенциал, репродуктивна токсичност. В последния случай (който обхваща ембрионалната токсичност, тератогенността и токсичността при развитието), наблюдаваните нежелани ефекти се смятат за вторични спрямо хипогликемичните ефекти, причинени от съединението у женски екземпляри и у поколението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетка от 1 mg: Лактоза монохидрат, натриев нишестен гликолат (тип А), повидон К30, червен железен окис (E172), микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.

Таблетка от 2 mg: Лактоза монохидрат, натриев нишестен гликолат (тип А), повидон К30, жълт железен окис (E172), индиго кармин (E132), микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.

Таблетка от 3 mg: Лактоза монохидрат, натриев нишестен гликолат (тип А), повидон К30, жълт железен окис (E172), микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.

Таблетка от 4 mg: Лактоза монохидрат, натриев нишестен гликолат (тип А), повидон К30, индиго кармин (E132), микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални указания за съхранение

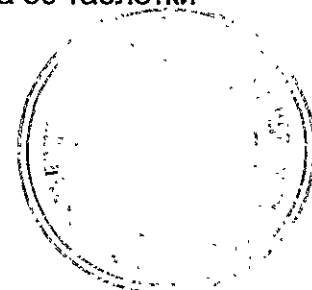
Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка тип блистер PVC/PE/PVDC//алуминий, всяка съдържаща 30 таблетки

6.6 Указания за употреба

Няма специални изисквания.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Dibiglim® 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

стр. 11 от 11

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

1 mg:

2 mg:

3 mg:

4 mg:

9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

24 декември 2004 год.

