

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LADYBON® 2.5 mg tablets
ЛЕЙДИБОН 2.5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 2,5 mg tibolone.
Помощни вещества: лактоза монохидрат
За пълния списък, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки
Бели до почти бели плоски кръгли таблетки, с надпис "e" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на симптомите на естрогенен дефицит при жени, повече от една година след менопауза.
- Предотвратяване на остеопороза при постменопаузни жени с висок риск от бъдещи фрактури и с непоносимост или противопоказания към други лекарствени продукти, одобрени за лечение на остеопороза.

При всички жени решението да се предпише тиболон трябва да е базирано върху оценка на цялостния риск за индивидуалния пациент и, особено при жени над 60 години, трябва да се обмисли риска от инсулт (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Следва да се прилага една таблетка дневно. Не се налага корекция на дозата при пациентки в напреднала възраст. Таблетките следва да се приемат с малко вода или друга течност, за предпочитане по едно и също време от деня.

Към лечението с Ladybon не трябва да се добавя прием на progesterone.

За начало на лечението на постменопаузна симптоматика и продължаването му, следва да се използва най-ниската ефективна доза за максимално кратък период (виж още Раздел 4.4).

Начало на лечението с Ladybon

При естествено настъпила менопауза жените трябва да започнат лечението с Ladybon след повече от 12 месеца от последната естествено настъпила менструация. При хирургически индуцирана менопауза, лечението с Ladybon може да започне незабавно.

Всяко нередовно/непредвидено вагинално кръвотечение, независимо дали по време на хормонозаместителната терапия (ХЗТ) или не, трябва да се изследва, за да се изключи злокачествен тумор преди започване на лечението с тиболон (вж. точка 4.3)

Преминването от секвентен или континуитетен комбиниран продукт за хормонално заместващо лечение (HRT)

Ако се преминава от лечение със секвентен HRT (ХЗЛ) продукт, лечението с Ladybon трябва да започне незабавно, на следващия ден след приключване на предходния терапевтичен цикъл. При промяна от континуитетен комбиниран HRT продукт, лечението може да започне по всяко време.

Всяко нередовно/ненавременно вагинално кървене, със или без ХЗТ, за което няма обяснима причина, трябва да бъде диагностицирано преди да се започне лечение с tibolone (виж раздел 4.3)

Пропуснатата таблетка

Пропуснатата таблетка следва да се вземе веднага щом пациентката се сети за този пропуск, освен ако закъснението не е повече от 12 часа. Във втория случай пропуснатата таблетка следва да бъде прескочена и следващата доза да се вземе в обичайното време. Пропускането на таблетка може да увеличи вероятността от внезапно кървене и зацапване.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20060805</u>
Разрешение № <u>9142</u> / <u>25.03.2010</u>
Одобрение № <u>/</u>

4.3. Противопоказания

- Бременност
- Кърмене
- Карцином на гърдата – потвърден, суспектен или като анамнеза
- Естроген-зависим злокачествен тумор (напр. ендометриален карцином) – потвърден или суспектен
 - Вагинално кървене с неизвестна етиология
 - Нелекувана ендометриална хиперплазия
 - Идиопатичен тромбемболизъм в анамнезата или съществуващ към момента тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм)
 - Амнестични данни за тромбемболична болест (напр. ангина пекторис, инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт, ПНМК)
 - Остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, при положение, че чернодробните функционални изследвания не са се нормализирали
 - Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества
 - Порфирия

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на постменопаузните симптоми чрез ХЗТ следва да се предприема само в случаите, когато симптоматиката влошава качеството на живот. Внимателно следва да се преценят рисковете и ползите не по-рядко от един път годишно при положение, че жените провеждат лечение с Ladybon, като лечението следва да продължи само когато ползите оправдават рисковете.

Рискът от инсулт, от рак на гърдата, и при жени с интактна матка, рискът от карцином на ендометриума (виж по-долу и раздел 4.8), трябва внимателно да бъде оценен при всяка една жена, съобразно нейните индивидуални рискови фактори, вземайки се предвид честотата и характеристиките на двата вида рак, от гледна точка на тяхното лечение, заболяемост и смъртност.

Медицински прегледи и проследяване

- Преди да започне за първи или пореден път НРТ, следва да се смене пълна лична и семейна анамнеза. Физикалният преглед (включително на тазови органи и гърди) трябва да бъде насочен от анамнезата и противопоказанията и предупрежденията при употреба. По време на лечението се препоръчва да се правят периодични прегледи, като тяхната честота и характер се адаптират за всеки отделен случай. Жените следва да бъдат инструктирани за какви промени в гърдите си трябва да следят и уведомяват своя лекар или медицинска сестра (виж по-долу - „Карцином на гърдата“). Прегледите, включително мамография, трябва да се извършват в съответствие с действащите процедури за скрининг, изменени съгласно клиничните нужди на отделната жена.

Състояния налагащи мониторинг

- Пациентката трябва да бъде внимателно мониторирана (под засилено наблюдение) в случай, че има някое от описаните по-долу състояния, както понастоящем така и в миналото, или в случай на тяхното влошаване по време на бременност или предхождащо хормонално лечение. Трябва да се има пред вид, че тези състояния могат да се влошат или появят отново по време на лечение с Ladybon, и особено:

- лейомиома или ендометриоза на матката
- наличие на рискови фактори за тромбемболично заболяване или анамнеза за такова (виж по-долу)
- рискови фактори за развитие на естроген-зависими тумори, напр. първа степен релативен карцином на гърдата
- хипертония
- чернодробни заболявания (напр. чернодробен аденом)
- захарен диабет с/без съдово засягане
- холелитиаза

- мигрена или (силно) главоболие
- системен лупус еритематодес
- анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу)
- епилепсия
- астма
- отосклероза

Причини за незабавно преустановяване на лечението:

Лечението следва да бъде преустановено, когато има противопоказание или при някоя от следните ситуации:

- иктер или влошаване на чернодробните функции
- значимо повишение на кръвното налягане
- нов пристъп на мигренозен вид главоболие

Ендометриален рак

- Наличните данни от рандомизирани контролирани клинични проучвания са противоречиви, обаче проучвания за наблюдение показват, че жени, на които е предписан тиболон в нормална клинична практика, могат да имат повишен риск от поставяне на диагноза ендометриален рак (виж точка 4.8) рискът се повишава с продължителността на прилагане. Тиболон увеличава дебелината на ендометриума, измерена с трансвагинален ултразвук.
- Внезапно кървене и зацапване може да се наблюдава през първите месеци от лечението (виж раздел 5.1). Жените трябва да бъдат инструктирани да съобщят ако това внезапно кървене или зацапване продължава и след шестия месец от началото на лечението, ако започне след този период или продължи и след спиране на лечението. Жените трябва да бъдат насочени за гинекологично изследване, като е необходимо да се направи ендометриална биопсия за изключване на злокачествен процес в ендометриума.

Карцином на гърдата

Данните по отношение на рак на гърдата, свързан с тиболон, не са категорични. Изследването на Милион Жени (Milion Women Study, MWS) установява значително повишаване на риска от рак на гърдата, свързан с прилагането на дози от 2.5 mg. Рискът се проявява след няколко години на прилагане и се увеличава с продължителността на приемане, като се връща към нормални нива в рамките на няколко (най-много пет) години след преустановяване на лечението (вж точка 4.8). тези резултати не са потвърдени в проучването използващо базата данни General Practitioners Research Database (GPRD).

Венозен тромбемболизъм

• естрогенната или комбинираната естроген-прогестаген ХЗТ е съпроводена с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбемболизъм (VTE), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване установява наличието на два до три пъти по-висок риск при жени, които използват ХЗТ в сравнение с тези, които не използват. При тези, които не използват е установено, че броят на случаите на VTE за период от 5 години е приблизително 3 на 1000 жени на възраст 50-59 години, съответно 8 на 1000 жени на възраст 60-69 години. Установено е, че при здрави жени прилагащи ХЗТ за период от 5 години, броят на случаите на VTE ще се увеличи с 2-6 (най-добър резултат = 4) на 1000 жени на възраст 50-59 години, съответно 5-15 (най-добър резултат = 9) на 1000 жени на възраст 60-69 години. Честотата на това усложнение е по-вероятно повишена през първата година от ХЗТ. Не е известно дали tibolone има същото ниво на риск.

• Положителна лична или семейна анамнеза, силно увеличено телесно тегло ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематодес (SLE) са сред най-често откриваните рисков фактори по отношение на ХЗТ. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени при VTE.

• Пациентки с анамнеза за VTE или данни за прекарани тромбемболични състояния са с повишен риск от VTE. ХЗТ може да повиши този риск. Личната или насочваща семейна

анамнеза на тромбемболизъм или рекурентен спонтанен аборт следва да бъдат проучени за да се изключи предразположение към тромбемболии. Освен в случаите, когато се направи изчерпателно проучване на тромбемболичните фактори или се започне антикоагулантно лечение, прилагането на ХЗТ трябва да се счита противопоказано при подобни пациентки. При жени, които вече провеждат антикоагулантно лечение, ползата от това лечение следва да бъде внимателно оценена спрямо потенциалния риск от прилагане на ХЗТ.

- Рискът от VTE може да бъде временно повишен при продължително обездвижване, тежка травма или голяма операция. Както при всички постоперативни пациенти, следва внимателно да се приложат мерки за предотвратяване на VTE след оперативната намеса. В случаи, когато има вероятност от продължително обездвижване след планирана хирургична интервенция, особено след коремна или ортопедична операция на долните крайници, трябва да се прецени и преустанови временно ХЗТ за 4-6 седмици преди интервенцията. Лечението не следва да започва отново преди пълното раздвижване на жената.

- Ако се развие VTE след започване на лечението, приложението на продукта следва да бъде преустановено. Жената следва да бъде инструктирана незабавно да уведоми лекаря, ако получи потенциални за тромбемболизъм симптоми (напр. болезнено подуване на крака, внезапна болка в гърдите или задух).

Исхемична болест на сърцето

- Няма данни от рандомизираните контролирани клинични изпитвания за благоприятен кардиоваскуларен ефект от континуитетно прилаган конюгиран естроген и медроксипрогестерон ацетат (МРА). Две големи клинични изпитвания (WHI и HERS, т.е. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) показват вероятен повишен риск от кардиоваскуларна заболяемост през първата година от приложението и общо без наличие на благоприятен ефект. При останалите ХЗТ продукти има само ограничени данни от рандомизирани контролирани клинични изпитвания, проучващи ефекта върху кардиоваскуларната заболяемост и смъртност. Поради това не може да се определи със сигурност доколко подобни резултати могат да се отнасят и за останалите ХЗТ продукти.

Инсулт

- Тиболон повишава риска от исхемичен инсулт от първата година на лечение (вж. точка 4.8). Основният риск от инсулт е силно зависим от възрастта и така ефектът от тиболон е нараства с годините.

Карцином на яйчниците

- При някои епидемиологични проучвания продължителното (не по-малко от 5-10 години) приложение на продукти за ХЗТ съдържащи само естрогени при жени, на които е направена хистеректомия се свързва с повишен риск от карцином на яйчниците. Не е известно доколко продължителното приложение на комбинирани продукти за ХЗТ е с различен риск от този при приложението само на естрогени.

Други състояния

- Tibolone не е предназначен за предпазване от забременяване.
- Лечението с тиболон има за резултат значително дозо-зависимо понижаване на HDL-холестерола (от 16,7% при доза от 1,25 mg до -12,8% при доза от 2,5 mg след 2 години). Общите нива на триглицериди и липопротеин(а) също бяха понижени. Намаляването на в общия холестерол и VLDL-C нивата не беше дозо-зависимо. Нивата на LDL бяха непроменени. Клиничното значение на тези открития все още не е известно.
- Естрогените могат да причинят задръжка на течности и поради това пациентки със сърдечно или бъбречно увреждане трябва да бъдат под засилено наблюдение.
- При заместване на естрогенен дефицит или при комбинирано ХЗТ, жени със съществуваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно проследявани, тъй като има съобщения, макар и редки, за изразено повишение на плазмените триглицериди с последващо развитие на панкреатит във връзка с провеждана при тези пациентки естрогенна терапия.
- Лечението с tibolone води до съвсем леко понижение на нивата на свързващите хормоните на щитовидната жлеза глобулини (тироид свързващ глобулин, TBG) и общите T4. Нивата на

	Абнормна намазка*	цервикална
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Влагалищно течение Удебеляване на ендометриума Постменопаузна хеморагия Чувствителност в гърдите Генитален сърбеж Вагинална кандидоза Вагинално кървене Цервикална дисплазия Генитално течение Вулвовагинит	Умерена болка в гърдите Микотична инфекция Вагинална микоза Болка в зърното на гърдата Болка в зърното на гърдата
Нарушения на кожа и подкожни тъкани	Абнормно окосмяване	Акне

*По-голяма част се състои от доброкачествени промени. Цервикалната патология (цервикален карцином) не беше повишена при тиболон в сравнение с плацебо.

По време на пост-маркетинговия период на приложение освен споменатите по-горе са били наблюдавани и някои други нежелани реакции като световъртеж, обрив, сърбеж, себореен дерматит, главоболие, мигрена, зрителни смущения (включително замъглено виждане), стомашно и чревно дразнене, депресия, отоци, ефекти върху костно-мускулната система като например ставна или мускулна болка и промяна в чернодробните функции.

Карцином на гърдата

Проучването MWS показва, че в сравнение с тези които никога не са прилагали подобно лечение, тези прилагали различни видове комбинирано естроген-гестаген ХЗТ са с по-висок риск от карцином на гърдата (RR = 2,00, 95% CI: 1,88-2,12) отколкото прилагалите само естроген (RR = 1,30, 95% CI: 1,21-1,40) или прилагали tibolone (RR = 1,45; 95% CI: 1,25-1,68).

На базата на известната средна честота на карцином на гърдата в развитите страни, резултатите от проучването MWS показват, че:

- При жените, които не провеждат ХЗТ или тиболон, може да се очаква, че приблизително при 32 от 1000 жени ще бъде поставена диагноза карцином на гърдата на възраст 50 до 64 години.

- При жени, които прилагат или са прилагали ХЗТ, се очаква броят на диагностицираните с карцином на гърдата да се повиши на 1000 жени по следния начин:

- жените провеждащи заместващо лечение само с естрогени,

- 0-3 (най-добра оценка = 1,5) при използване за период от 5 години

- 3-7 (най-добра оценка = 5) при използване за период от 10 години

- жените провеждащи заместващо лечение с комбинация от естроген и гестаген,

- 5-7 (най-добра оценка = 6) при използване за период от 5 години

- 18-20(най-добра оценка = 19) при използване за период от 10 години.

При жени, които използват тиболон, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата е сравним с тези, използващи само естроген ХЗТ.

Карцином на ендометриума

В рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, включващо жени, наблюдавани за абномални изменения на ендометриума (което рефлектира в клиничната практика) е установило по-висок риск от ендометриален карцином (проучването LIFT, средна възраст 68 години). В това проучване, никакви случаи на ендометриален карцином не са диагностицирани в групата, получаваща плацебо (n=1.773) след 2,9 години, в сравнение с 4 случая на ендометриален карцином в групата, получаваща тиболон (n=1.746). Това отговаря на диагностициране на 0,8

допълнителни случая на ендометриален карцином на всеки 1 000 жени, които използват тиболон в продължение на една година в рамките на това проучване (вж. точка 4.4)

Мозъчен инсулт

- Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с продължителност 2,9 години изчислява 2,2 пъти повишаване на риска от инсулт при жени (средна възраст 68 години), които използвали 1,25 mg тиболон (28/2249) в сравнения с плацебо (13/2257). Повечето от инсултите (80%) са били исхемични.

Общият риск от инсулт е силно зависим от възрастта. Така, общото настъпване за 5-годишен период е изчислено на 3 на 1 000 жени на възраст между 50-59 години и 11 на 1 000 жени на възраст между 60-69 години. За жени, които използват тиболон за период от 5 години, броят на допълнителните случаи се очаква да бъде около 4 на 1 000 жени на възраст между 50-59 години и 13 на 1 000 жени на възраст между 60-69 години.

Други нежелани лекарствени реакции, съобщавани при лечение с комбинирани естроген-прогестаген препарати:

- Естроген-зависими доброкачествени и злокачествени тумори, напр. ендометриален карцином
- Венозна тромбоемболия, напр. Дълбока венозна тромбоза в краката или таза и белодробна емболия са по-чести при жени, приемащи ХЗГ. За повече информация вж. точки 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и мерки при употреба
- Инфаркт на миокарда
- Заболявания на жлъчния мехур
- Кожа и подкожни тъкани: хлоазма, erythema multiforme, erythema nodosum, vascular purpura
- Вероятна деменция (вж. точка 4.4)

4.9. Предозиране

Острата токсичност при животни след приложение на tibolone е много ниска. Поради това не се очаква появата на токсична симптоматика при едновременното приемане на няколко таблетки. В случай на предозиране може да се развие гадене и повръщане, както и вагинално кървене при жени. Няма известен специфичен антидот. При необходимост може да се приложи симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Естренови производни

АТС код: G03DC05

След орално приложение tibolone бързо се метаболизира до три съединения, които допринасят за фармакологичния ефект на tibolone. Два от тези метаболити (3 α -ОН-tibolone и 3 β -ОН-tibolone) имат естроген-подобна активност, докато третият метаболит (Δ 4-изомер на tibolone) има гестагенни ефекти и андроген-подобни ефекти.

Tibolone замества загубата на естрогенна продукция в постменопаузни жени и променя менопаузната симптоматика. Tibolone предотвратява загубата на костна маса след менопауза или овариетомия.

Проучвания in vitro:

Данните от in vitro проучванията предполагат, че тиболон проявява тъканно-специфични ефекти, дължащи се на локалния метаболизъм и локалните ефекти върху ензимните системи. Δ ⁴-изомерът се образува предимно в ендометриалната тъкан и в гърдите, тиболон инхибира ензима сулфатаза и следователно редуцира нивата на активните естрогени, произвеждани в тази тъкан. Клиничното значение на тези проучвания е неизвестно (виж раздел 4.8).

Данни от клинични изпитвания на tibolone:

- Облекчаване симптоматиката от естрогенния дефицит
 - облекчаване на менопаузните симптоми обикновено се постига през първите няколко седмици на лечението.
 - Ефекти върху ендометриума и кървенето
 - Съобщени са данни за ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином при пациенти лекувани с tibolone (вж. точки 4.4 и 4.8)
 - Амнорея е докладвана при 88% от жените, използващи 2.5 mg tibolone след 12-месечно лечение. Пробивно кръвотечение или зацапване е докладвано при 32,6% от жените по време на първите 3 месеца на лечение и при 111,6% от жените след 11-12 месеца на прилагане.
 - Предотвратяване на остеопороза
 - дефицитът на естрогени в периода на менопауза се свързва с повишена костна обмяна и намаление на костната маса. Има данни, че предпазването продължава през целия период на провеждане на HRT. След преустановяването му, загубата на костна маса се възстановява на същото ниво както при нелекувани жени.
 - при LIFT проучването, тиболон намали броя на жените (на средна възраст 68 години) с нови фрактури на прешлените в сравнение с плацебо по време на трите години лечение. (ITT: положително съотношение тиболон към плацебо 0,57; 95% CI [0,42; 0,78]).
 - след 2 години лечение с tibolone (2,5 mg), повишението на костната минерална плътност (BMD) в лумбалните прешлени е $2,6 \pm 3,8\%$. Процентът жени, при които стойността на BMD в лумбални прешлени остава непроменена или се повишава достига 76%. Второ проучване потвърждава тези резултати.
 - tibolone (2,5 mg) повлиява и BMD на бедрена кост. При едно проучване честотата на повишението ѝ след 2 години лечение е $0,7 \pm 3,9\%$ при шийката на бедрената кост и $1,7 \pm 3,0\%$ общо за бедрена кост. Процентът жени, при които стойността на BMD в сферата на бедрото остава непроменена или се повишава е 72,5%. Второ проучване показва, че повишението на втората година от лечението е $1,3 \pm 5,1\%$ при шийката на бедрената кост и $2,9 \pm 3,4\%$ общо за бедрена кост. Процентът жени, при които в хода на лечението BMD се задържа или повишава в областта на бедрена кост е 84,7%.
 - Ефекти върху гърдите
- Клиничните проучвания не показват мамографски данни за увеличена плътност на гърдите на пациентките в сравнение с приемащите плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение tibolone се абсорбира бързо и екстензивно. Поради бързия метаболизъм плазмените нива на tibolone са много ниски. Плазменото ниво на $\Delta 4$ -изомера на tibolone също е много ниско. В тази връзка някои от фармакокинетичните параметри не могат да бъдат определени. Върховите плазмени нива на 3α -ОН и 3β -ОН метаболитите са високи, но не се наблюдава акумулиране.

Таблица № 2 Фармакокинетични параметри на Ladybon (2.5 mg)

	Tibolone		3α -ОН метаболит		3β -ОН метаболит		$\Delta 4$ -изомер	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C_{max} (ng/ml)	1,37	1,72	14,23	14,15	3,43	3,75	0,47	0,43
$C_{средно}$	-	-	-	1,88	-	-	-	-
T_{max} (h)	1,08	1,19	1,21	1,15	1,37	1,35	1,64	1,65
$T_{1/2}$ (h)	-	-	5,78	7,71	5,87	-	-	-
C_{min} (ng/ml)	-	-	-	0,23	-	-	-	-
AUC_{0-24} (ng/ml.h)	-	-	53,23	44,73	16,23	9,20	-	-

SD (единична доза) = единично приложение, MD (многократна доза) = многократно приложение

Tibolone се екскретира основно под формата на конюгирани (най-вече сулфатно) метаболити. Част от приложената доза се екскретира в урината, но основната част се елиминира с фекалиите.

Консумирането на храна няма значим ефект върху размера на абсорбция.

Фармакокинетичните параметри на tibolone и неговите метаболити не зависят от бъбречната функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучвания върху животни, tibolone показва анти-фертилитетна и ембриотоксична активност в резултат на своите хормонални свойства. При мишки и лабораторни плъхове tibolone не е тератогенен. Има тератогенен потенциал при зайци в дози близки до необходимите за постигане на аборт. (виж раздел 4.6). При "in vivo" условия, tibolone не е генотоксичен. Карциногенен ефект е наблюдаван при някои щамове лабораторни плъхове (чернодробни тумори) и мишки (тумори на жлъчния мехур); значението на тази находка за хората не е определено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

лактоза монохидрат, картофено нишесте, аскорбил палмитат (E304) и магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C в оригиналната опаковка, за да се запази от влага и светлина.

6.5. Данни за опаковката

блистер от PVC/PVDC/Al фолио

Съдържание на 1 опаковка: 1 x 28 таблетки или 3 x 28 таблетки

На пазара може да не се предлагат всички видове опаковки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA, a.s.,

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка Република

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА/ РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20060805

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

090126