

КОМПЕТЕНТЕН АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020925/220/21
Разрешение № 3668-33 21-02-2017
Обработка №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Егилорк 25 mg таблетки
Егилорк 50 mg таблетки
Егилорк 100 mg таблетки

Egilok 25 mg tablets
Egilok 50 mg tablets
Egilok 100 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:

25 mg, 50 mg или 100 mg метопрололов тартарат /*metoprolol tartrate*/ във всяка таблетка.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

25 mg: Бели или почти бели, без или почти без мирис, кръгли, двойноизпъкнали, делими таблетки с две кръстосани делителни черти за разделяне на четвъртинки от едната страна и маркирани с надпис Е и 435 от другата страна.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

50 mg: Бели или почти бели, без или почти без мирис, кръгли, двойноизпъкнали, делими таблетки с делителна черта за разделяне на половинки от едната страна и маркирани с надпис Е и 434 от другата страна.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

100 mg: Бели или почти бели, без или почти без мирис, кръгли, двойноизпъкнали, със скосени ъгли, делими таблетки с делителна черта за разделяне на половинки от едната страна и маркирани с надпис Е и 432 от другата страна.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония, самостоятелно или при необходимост в комбинация с други антихипертензивни лекарства; намаляване на кардиоваскуларната и коронарната смъртност (включително внезапна смърт) при хипертензивни пациенти



- Стенокардия. Това лекарство може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други антистенокардни лекарства.
- Поддържащо лечение с цел вторична профилактика при състояния след инфаркт на миокарда.
- Сърдечна аритмия (синусова тахикардия, надкамерна тахикардия, камерна екстрасистолия).
- Хипертиреоидизъм (за понижаване на сърдечната честота).
- Профилактика на мигренозните пристъпи.
- Функционални разстройства на сърдечната дейност, с палпитации.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Таблетките могат да бъдат разделени на равни дози.
Дозата се определя постепенно с индивидуално титриране с цел избягване предизвикването на ексцесивна брадикардия.

Препоръчаните дози са както следва:

Хипертония:

При лека и умерена хипертония препоръчаната начална доза е 25-50 mg два пъти дневно (сутрин и вечер). При необходимост дневната доза може постепенно да бъде увеличена до 2 x 100 mg или да се приложат други антихипертензивни лекарства в комбинация.

Стенокардия:

Препоръчаната начална доза е 25-50 mg два до три пъти дневно, която на базата на клиничния отговор на пациента, може да бъде увеличена до 200 mg дневно или в комбинация с други антистенокардни лекарства.

Поддържащо лечение след прекаран инфаркт на миокарда:

Препоръчаната поддържаща доза е 50-100 mg два пъти дневно (сутрин и вечер).

Аритмия:

Началната доза е 25-50 mg два или три пъти дневно. При необходимост дневната доза може постепенно да бъде увеличена до 200 mg или да бъде приложена комбинация с други антиаритмични лекарства.

Хипертиреоидоза:

Препоръчителната дневна доза е 150-200 mg, разделена на 3-4 приема.

Функционални разстройства на сърдечната дейност с палпитации:

Препоръчаната дневна доза е 2 x 50 mg (сутрин и вечер), която при необходимост може да бъде увеличена до 2 x 100 mg.

Профилактика на мигренозните пристъпи:

Препоръчаната дневна доза е 2 x 50 mg (сутрин и вечер), която при необходимост може да бъде увеличена до 2 x 100 mg.



Специални групи пациенти:

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречни заболявания не е необходимо да се променя обичайната доза .

Чернодробно увреждане

Обикновено не е необходима промяна на дозата и при чернодробна цироза, тъй като свързването на метопролол с плазмените протеини е ниско (5-10%). При тежка чернодробна недостатъчност (напр. при състояния след анастомозна хирургия) може да се наложи редуциране на дозата на метопролол.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага намаляване на дозата.

Педиатрична популация

Клиничният опит от лечение с метопролол при деца и юноши е ограничен.

Път на въвеждане

За перорална употреба

Таблетките може да се приемат както с храната, така и независимо от нея.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества, посочени в т. б. i на лекарствения продукт.
- AV-блок втора или трета степен.
- Сърдечна недостатъчност, в стадий на декомпенсация, неповлияваща се от обичайното лечение.
- Клинично изявена синусова брадикардия.
- Синдром на болния синусов възел.
- (Кардиогенен) шок.
- Тежки периферни артериални циркулаторни разстройства.
- Декомпенсирана сърдечна недостатъчност.
- Поради недостиг на клинични данни, метопролол е противопоказан при остър инфаркт на миокарда, ако сърдечната честота е по-ниска от 45 удара в минута, PQ-интервалът е по-дълъг от 240 msec, систолично налягане под е 100 mm Hg.
- Пациенти, нуждаещи се от продължително или спорадично лечение с инотропен ефект (с бета-агонисти).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Анафилактичният шок при пациенти лекувани с метопролол може да бъде особено тежък. В много редки случаи съществуващи умерени AV-проводни нарушения могат да се влошат и да се развие AV-блок.

Ако се наблюдава прогресивна брадикардия, лечението трябва да продължи с по-ниски дози или да бъде прекратено.

Метопролол може да влоши симптомите на периферните циркулаторни нарушения



Внезапното преустановяване на лечението с Egilok трябва да се избягва. Спирането на лечението трябва да става с постепенно намаляване на дозата, в течение на около 14 дни. Рязкото преустановяване на лечението може да доведе до утежняване на стенокардната симптоматика и да увеличи риска от коронарни пристъпи. Пациентите с коронарни заболявания трябва да бъдат внимателно наблюдавани при преустановяване на лечението. Макар че кардиоселективните β -блокери упражняват по-малко ефекти върху дихателната функция, отколкото неселективните β -блокери, препоръчва се да се избягва приложението им при пациенти с обструктивни белодробни заболявания. Ако при пациенти, страдащи от бронхиална астма, се налага приложението на метопролол, може да е необходимо прилагането на β_2 -рецепторен агонист (таблетки и/или спрей) или уточняване на дозата на вече прилаган β_2 -рецепторен агонист.

Макар че е малко вероятно кардиоселективните β -блокери да оказват влияние върху въглехидратния метаболизъм или да маскират някои от симптомите на хипогликемията, се налага по-често изследване на въглехидратния метаболизъм при лечение с Egilok на пациенти със захарен диабет и ако е необходимо, уточняване на дозата на инсулина и оралните антидиабетни лекарства (вижте точка 4.5).

При лечението на пациенти с феохромоцитом метопролол трябва да се комбинира с алфа-блокери.

Преди хирургични интервенции е необходимо анестезиологът да бъде уведомен за приемането на метопролол, но все пак, не се препоръчва преустановяване на лечението с Egilok (вижте точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антихипертензивният ефект на Egilok и този на другите антихипертензивни лекарства обикновено са адитивни, затова е необходимо повишено внимание, ако те се прилагат в комбинация с цел избягване на хипотония. Адитивният ефект на антихипертензивните лекарства обаче може да осигури по-ефективен контрол на кръвното налягане, ако това е необходимо.

Комбинирането на метопролол с верапамил и/или други антагонисти на калция от типа на дилтиазем може да доведе до увеличен негативен инотропен и хронотропен ефект. Прилагането на подобни на верапамил интравенозни антагонисти на калция трябва да се избягва при пациенти лекувани с бета-блокери;

Внимателно да се комбинира с:

- Перорални антиаритмични лекарства (от типа хинидин и амиодарон) и парасимпатомиметични лекарства (риск от хипотензия, брадикардия и AV-блок).
- Дигиталисови гликозиди (риск от брадикардия, проводни нарушения), като метопролол не повлиява положителния инотропен ефект на дигиталис-съдържащите лекарствени продукти.
- Други антихипертензивни лекарства / главно от типа на гванетидин, резерпин, алфаметилдопа, клонидин и гуанфацин/ (риск от хипотония и/или брадикардия).
- При едновременно приложение с клонидин, преустановяването на лечението трябва винаги да става като първо се спре метопролол, а клонидин се спира няколко дни след това. Ако първо бъде спрян клонидин може да се провокира хипертонична криза.
- Някои лекарства, повлияващи централната нервна система, /например: хипнотици, транквилизатори, три- и тетрациклични антидепресанти, невролептици/ и алкохол (риск от хипотония).
- Общи анестетици, поради техния кардиодепресивен ефект.



- α - и β -симпатикомиметици (риск от хипертония, изразена брадикардия, възможен сърдечен арест).
- Ерготамин (увеличава вазоконстрикторния ефект).
- β_2 -симпатикомиметици (функционален антагонизъм).
- Нестероидни противовъзпалителни лекарства, (напр. индометацин) антихипертензивния ефект може да бъде намален).
- Естрогени (може да намалят антихипертензивния ефект на метопролол).
- Перорални антидиабетни лекарства и инсулин (метопролол може да увеличи хипогликемичното им действие и да маскира симптомите на хипогликемията).
- Курареподобни миорелаксанти (увеличена нервно-мускулна блокада).
- инхибитори на някои ензими (напр. циметидин, алкохол, хидралазин, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина /напр. пароксетин, флуоксетин, сертралин/) (ефектът на метопролол се увеличава поради по-високата плазмената концентрация).
- Ензимни индуктори (напр. рифампицин, барбитурати) (ефектът на метопролол може да намалее поради увеличен чернодробен метаболизъм).
- Едновременното прилагане на метопролол и симпатикови ганглиоблокери и/или други бета-блокери (напр. капки за очи), или MAO-инхибитори изисква стриктно медицинско наблюдение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предклинични данни:

Предклиничните данни не са показали никакви нежелани лекарствени реакции.

Клинични данни:

Лечението изисква внимателна оценка на рисковете и ползите. Ако лечението е абсолютно необходимо, фетусът и новороденото трябва да бъдат внимателно наблюдавани в продължение на няколко дни (48-72 часа) след раждането, тъй като намаляването на утероплацентната циркулация може да засегне развитието на фетуса, а лекарството, навлязло във феталното кръвообращение може да предизвика брадикардия, потискане на дишането, хипотония и хипогликемия.

Макар, че ако е прилаган в терапевтични дози, в кърмата се екскретира малко количество метопролол, което не причинява значителна бета-блокада у новороденото, последното трябва да бъде внимателно наблюдавано (поради риск от развитие на брадикардия).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приложението на метопролол повлиява тези способностите на пациентите за шофиране и работа с машини, особено в началото на лечението и ако по време на лечението се консумира алкохол (понякога може да се появи замаяване или умора); следователно дозата, която позволява да се шофира и работи с машини, се определя индивидуално.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечението с метопролол обикновено се понася много добре от пациентите, а нежеланите реакции обикновено са умерени и обратими. Нежеланите реакции, изброени по-долу са регистрирани по време на клиничните изпитвания и по време на рутинно терапевтично



приложение на метопролол. В някои от случаите не е потвърдена връзката между прилагането на лекарството и появяването на нежелана лекарствена реакция.

Термините използвани по-долу за честотата на проявяване на нежеланите лекарствени реакции са определени както следва:

много чести: $\geq 1/10$

чести: $\geq 1/100$ to $< 1/10$

нечести: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$

редки: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$

много редки: $< 1/10,000$

с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки: тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система:

Много чести: умора;

Чести: замаяност, главоболие;

Нечести: парестезии, мускулни спазми, депресия, нарушение на способността за концентрация, сънливост, нарушения в съня (безсъние), кошмари.

Редки: раздразнителност и тревожност, сексуални проблеми.

Много редки: амнезия, нарушения на паметта, обърканост, халюцинации, дисгезия.

Нарушения на окото:

Редки: нарушения на зрението, ксерофталмия и/или възпаление на окото, конюнктивит

Нарушения на ухото и лабиринта:

Много редки: шум в ушите,

Нарушения на сърцето:

Чести: брадикардия, сърцебиене;

Нечести: влошаване на симптомите на сърдечната недостатъчност, AV-блок I степен, болки в сърдечната област.;

Редки: аритмия и проводни нарушения.

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония (в редки случаи свързана със синкоп), студени крайници.;

Нечести: едем;

Редки: аритмия и проводни нарушения.

Много редки: съществуващите периферни циркулаторни смущения могат да се влошат до развитие на гангрена.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, абдоминални болки, диария, констипация;

Нечести: повръщане

Редки: сухота в устата, изменени резултати от изследване функцията на черния дроб

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: кожни обриви (уртикароподобни, псориазоподобни и дистрофични кожни лезии) увеличено изпотяване.

Редки: алопеция.



Много редки: фоточувствителност, прогресиращ псориазис.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
Много редки: артралгия.

Изследвания:

Нечести: наддаване на тегло

Приемът на това лекарство трябва да се преустанови, ако се появи някоя от посочените по-горе нежелани реакции с клинично значима интензивност и причината не може да бъде недвусмислено определена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране: хипотония, синусова брадикардия, AV-блок, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, сърдечен арест, гадене, повръщане, бронхоспазъм, цианоза, хипогликемия, загуба на съзнание и кома.

Горепосочените симптоми могат да бъдат по-тежки, ако предозирането се дължи на едновременната употреба с алкохол, други антихипертензивни лекарства, quinidine и барбитурати.

Първите признаци на предозиране се развиват от 20 минути до 2 часа след поемането на дозата.

Освен другите мерки, предозирането изисква да се положат интензивни грижи и проследяване на пациента (следят се сърдечно-съдовата, дихателната и бъбречните функции, кръвната захар и серумните електролити).

Ако лечението се прилага отскоро преди поемането на свръхдозата, стомашната промивка (или, ако промивката е неприложима и пациентът е в съзнание, предизвикано повръщане с активен въглен под наблюдението на добре обучен здравен работник) могат да намалят по-нататъшната резорбция на лекарството. Ако се развие тежка хипотония, брадикардия или има риск от развитие на сърдечна слабост се налага прилагането на β_1 -агонист на интервали от 2 – 5 минути или вливане до получаване на желания ефект.

Ако няма селективен β_1 -агонист може да се приложат атропин или допамин. Ако ефектът е незадоволителен, се обсъжда използването на други симпатомиметици (добутамин или норепинефрин).

За купиране на ефектите на мощната β -блокада при предозиране, може да се използва глюкагон в доза 1-10 mg i.v.

При тежка брадикардия, рефрактерна на гореописаното лечение може да се наложи имплантирането на пейсмейкър.

Бронхоспазмът може да бъде преодолян с прилагането на β_2 -рецепторен агонист (например тербуталин). Антидотите могат да се използват в дози, надвишаващи терапевтичните



Метопролол не подлежи на хемодиализиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, селективни
АТС код: С07А В02

Механизъм на действие:

Метопролол е кардиоселективен β_1 -рецепторен блокер, без вътрешна симпатомиметична активност и без мембраностабилизиращ ефект.

Метопролол потиска ефектите на повишена симпатикова активност върху миокарда, като води до значително понижаване на сърдечната честота, контрактилността, минутния обем на сърцето и кръвното налягане.

При *хипертония*, метопролол намалява кръвното налягане на пациентите, както в изправено, така и в легнало положение. Дълготрайният антихипертензивен ефект на това лекарство е свързан с постепенно намаляване на общото периферно съдово съпротивление. При пациенти с хипертония, дългосрочното приложение на това лекарство води до статистически значимо намаляване на масата на лявата камера и подобряване на диастоличната функция на лявата камера.

При пациенти от мъжки пол с умерена до тежка хипертензия метопролол намалява смъртността причинена от заболявания на сърдечносъдовата система (на първо място случаите на внезапна смърт, инфаркт с фатален и нефатален изход и инсулт).

Подобно на другите β -блокери, посредством намаляване на системното кръвно налягане, на сърдечната честота и контрактилитета метопролол намалява кислородната потребност на миокарда. Чрез намаляване на сърдечната честота и по този начин удължаване на диастолата, метопролол подобрява перфузията и оксигенирането на области на миокарда с влошено кръвоснабдяване. Подобно, *при стенокардия* това лекарство намалява броя, продължителността и сериозността на пристъпите, както и тези на латентните искемични случаи и подобрява възможностите за физическо натоварване на пациентите.

Ако бъде приложен *при инфаркт на миокарда*, метопролол намалява риска от внезапна смърт. Този ефект се приписва предимно на профилактиката на случаен на вентрикуларна фибрилация. Ефектът на намаляване на смъртността може да бъде наблюдаван еднакво и ако метопролол е даден в ранен или по-късен етап като преобладава също и при високо рискови пациенти и пациенти с диабет. Когато се прилага след инфаркт на миокарда, това лекарство намалява възможностите за нефатален повторен инфаркт.

При *конгестивна сърдечна недостатъчност, развиваща се на основата на идиопатична дилатационна кардиомиопатия* метопролол при ниска начална доза (2 x 5 mg дневно), увеличавана постепенно, значително подобрява сърдечната функция, качеството на живот и физическата активност на пациентите, намалява броя на ре-хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност, както и нуждата от сърдечни трансплантации.



При суправентрикуларна тахикардия, атриална фибриляция и вентрикуларна екстрасистолия, метопролол намалява вентрикуларната честота и броя на екстравентрикуларните удари.

Периферните вазоспастични и бронхоконстрикторни ефекти на метопролол когато е даван в терапевтични дози са по-малко изразени от същите при прилагане на неселективни β -блокери.

В сравнение с неселективни β -блокери метопролол повлиява инсулиновата синтеза и въглехидратния метаболизъм в малка степен. Той не повлиява в значителна степен сърдечно-съдовия отговор на хипогликемия и не удължава продължителността на хипогликемичното състояние.

При краткосрочни клинични изпитвания метопролол показва леко покачване на серумните триглицеридни нива и слабо понижение на нивата на серумните свободни мастни киселини. Наблюдава се също и леко намаление на нивата на HDL холестерола в някои случаи, но това е по-малко от наблюдаваното при неселективните β -блокери. Все пак резултатите от дългосрочните клинични изпитвания демонстрират значително намаление на общите нива на серумния холестерол след няколкогодишно лечение с метопролол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метопролол се резорбира бързо и напълно в гастроинтестиналния тракт. Бионаличността му е приблизително 50 % след единично и около 70% след повтарящи дози.

Едновременното приемане на храна може да увеличи бионаличността на метопролол с 30-40%. След резорбцията лекарството демонстрира линейна фармакокинетика в рамките на терапевтичното дозиране.

Пикови плазмени концентрации се постигат 1.5-2 часа след лечението. Въпреки че плазмените нива показват високи междуличностни вариации, междуличностната вариация е малка.

Разпределение

Метопролол показва екстензивно разпределение в тъканите и притежава голям фактически обем на разпределение (5,6 l/kg)

Протеин-свързващата плазма на метопролол е ниска, около 5-10%.

Биотрансформация

След резорбцията метопролол подлежи на екстензивно метаболизиране от черния дроб при първото преминаване („first-pass“ метаболизъм).

Метопролол се метаболизира в черния дроб от цитохром P-450 ензимите. Метаболитите не допринасят за клиничния ефект.

Елиминиране

Фактическият елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е 3.5 часа средно (варира в рамките на 1 до 9 часа). Общото изчистване на тялото е около 1 литър/мин.

Повече от 95 % от приетата доза може да се възстанови в урината, 5 % от дозата се екскретира като непроменен метопролол. Последната стойност може да нарасне с 30% в някои случаи.

Линейност/нелинейност



След резорбцията лекарството демонстрира линейна фармакокинетика в рамките на терапевтичното дозиране

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на метопролол не показва значителни изменения при пациенти в напреднала възраст.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречната недостатъчност не променя системната бионаличност и екскретирането на метопролол. Все пак в такива случаи се наблюдава намалена метаболитна екскреция. При някои пациенти с тежка бъбречна недостатъчност се наблюдава значително натрупване на метаболити (GFR 5 ml/min). Натрупването на метаболити, обаче, не е довело до увеличаване на степента на бета-блокадата.

Чернодробна недостатъчност

Чернодробната недостатъчност има малък ефект върху фармакокинетиката на метопролол. Все пак при тежка чернодробна цироза и след портокавална анастомоза бионаличността може да се увеличи, а общото изчистване на тялото може да се намали. При пациенти прекарвали портокавална анастомоза общото освобождаване от организма се е намалило с около 0.3 литра/мин., а областта под времевата крива на плазмената концентрация се е увеличила около 6 пъти в сравнение с тази на здрави лица.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не се наблюдава токсичност при дългосрочни изпитвания, проведени с терапевтични дози метопролол при различни животински видове.

Изпитванията за карциногенност при мишки и плъхове не показаха карциногенни ефекти. При изпитванията за мутагенност и тератогенност при животни не бяха намерени такива ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Магнезиев стерат
Повидон
Силициев диоксид колоиден безводен
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Целулоза микрокристална.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок годност

5 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С. Да се пази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

25 mg и **50 mg**: 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 таблетки; **100 mg**: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 таблетки в кафява стъклена опаковка, затворена с бяла предпазна полиетиленова капачка с противоударна вложка, в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадните материали от него трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 mg: 2002 0974
50 mg: 2000 0270
100 mg: 2000 0271

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

Дата на първо разрешение за употреба (25 mg): 29 ноември 2002 г.

Дата на първо разрешение за употреба (50 mg, 100 mg): 8 юли 2000 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба (25 mg):
7 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба (50 mg, 100 mg):
18 ноември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2016 г.

