

9700233
86/ММ/Мб - 47267
21 -08- 2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДИГОКСИН-РИХТЕР 250 микрограма таблетки

DIGOXIN-RICHTER 250 micrograms tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 250 микрограма дигоксин (*digoxin*).

Помощно вещество с известно действие:

Лекарственият продукт съдържа също 75,25 mg лактоза монохидрат във всяка таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетките са почти бели, без мирис, плоски, със скосени ръбове, дисковидни, с гравирани символ "D" от едната страна. При счупване повърхността е почти бяла.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Застойна сърдечна недостатъчност

Основното терапевтично приложение на дигоксин е при лечение на нискодебитна застойна сърдечна недостатъчност с предсърдно мъждене. Повишеният сърдечен дебит в резултат от инотропното действие на дигоксин подобрява нарушенията, характерни за сърдечната недостатъчност (венозен застой, отоци, диспнея, ортопнея и кардиална астма). Дигоксин е по-ефективен при "нискодебитна" сърдечна недостатъчност (намалена помпена функция), отколкото при "високодебитна" сърдечна недостатъчност вследствие на артериовенозна фистула, анемия, инфекция или хипертиреозидизъм. Приложението на дигоксин при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и синусов ритъм или при синусова тахикардия без застойна сърдечна недостатъчност остава спорно.

Предсърдно мъждене

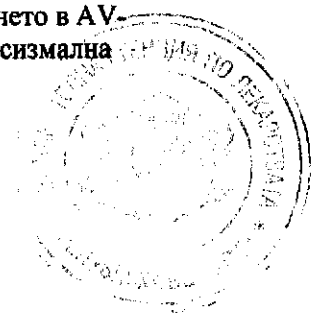
Дигоксин намалява честотата на камерните съкращения и по този начин подобрява хемодинамиката. В тези случаи лечението обикновено е продължително.

Предсърдно трептене

Дигоксин забавя сърдечната честота и е възможно да се появи нормален синусов ритъм. Често предсърдното трептене преминава в предсърдно мъждене с контролирана честота на камерните съкращения.

Пароксизмална надкамерна тахикардия

Дигоксин може да възстанови синусовия ритъм чрез забавяне на провеждането в AV-възела. Дигоксин може да бъде прилаган при пациенти за лечение на пароксизмална



надкамерна тахикардия, ако диагнозата е безспорна, не като средство на първи избор, тъй като дигоксин е опасен при пациенти с камерна тахикардия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Тъй като потребностите на различните пациенти от сърдечни гликозиди варират в широки граници, дозировката винаги трябва да бъде индивидуална в зависимост от заболяването, бъбречната функция, придружаващите заболявания, мускулната телесна маса, възрастта, едновременното приложение на други лекарствени средства и отговора на пациентите.

Общи положения:

1. лечението на предсърдни аритмии изисква по-високи дози в сравнение с лечението на сърдечна недостатъчност;
2. дозировката трябва да се основава на мускулната, а не на общата телесна маса, тъй като мастната тъкан се изключва от сферата на разпределение на дигоксин;
3. при възможност бъбречната функция трябва да се оценява чрез мониториране на креатининовия клирънс;
4. важен фактор при определяне дозировката на дигоксин, особено за деца и новородени, е също така възрастта, в допълнение към телесната маса;
5. електролитен баланс, степен на тъканна оксигенация, функция на щитовидната жлеза, придружаващите заболявания и съпътстващото лечение трябва да бъдат съобразени при дозиране на лекарството (вж. точки 4.4 и 4.5).

Възрастни

Лечението може да бъде започнато с поддържаща доза или прилагане на натоварваща доза.

1. Бърза дигитализация с натоварваща доза

- Планираната натоварваща доза трябва да бъде приложена в няколко отделни приема за 24 часа. Като първоначална доза се прилага половината от натоварващата доза, а останалото количество се разпределя през 6-8 часа, в зависимост от отговора на пациента, който трябва да бъде държан под медицински контрол.
- *Обичайна доза* за пациент, който никога не е лекуван с дигиталис и има нормална бъбречна функция: прилагат се 0,5-0,75 mg (2-3 таблетки) като първа единична доза, след което 0,25 mg (1 таблетка) на всеки 6 часа до постигане на очаквания ефект.

Общата натоварваща доза е 1-1,5 mg/24 часа (4-6 таблетки/24 часа).

- Терапевтичното плазмено ниво се движи в границите 0,8-2,0 ng/ml. За мониториране на терапевтичното ниво на лекарството трябва да се изследват кръвни проби, взети най-малко 6 до 8 часа след прилагане на последната доза.
- В случаите на увредена бъбречна функция, планираната натоварваща доза не трябва да превишава 6-10 µg/kg т.т.

2. Поддържаща доза след бърза дигитализация и бавна дигитализация с поддържаща доза

При пациентите с нормална бъбречна функция обичайната дневна доза е 0,125-0,375 mg ($\frac{1}{2}$ -1 $\frac{1}{2}$ таблетки). В определени случаи, главно при пациенти с голяма мускулна маса може да е необходима дневна доза от 0,5 mg (2 таблетки).

При приложение на поддържаща доза равновесно състояние може да бъде достигнато за 6-7 дни.



Както натоварващата, така и поддържащата доза трябва да се редуцират в случаите на увредена бъбречна функция, хипокалиемия, хипотиреоидизъм и малка мускулна маса.

Старческа възраст

Пациенти в напреднала възраст също изискват намаляване на натоварващата и поддържащата дози. Поддържаща доза от 0,125-0,25 mg дневно обикновено осигурява достатъчен терапевтичен ефект.

Педиатрична популация

Определянето на дозата при деца също изисква индивидуално титриране. Поради големите разлики в индивидуалните нужди от гликозиди, указаните по-долу дози са представени само за да посочат средните потребности на дадените възрастови групи.

Преждевременно родени и недоносени бебета са особено чувствителни към дигиталис, докато, от друга страна, при деца на възраст от 1 месец до 2 години може да се изискват по-високи дози, отколкото при по-големи деца.

За деца с нормална бъбречна функция и нормална мускулна маса обичайната доза на Дигоксин таблетки е както следва:

Натоварваща доза:

- между 2 и 5 години: 30-40 µg/kg т.т.
- между 5 и 10 години: 20-35 µg/kg т.т.
- над 10-годишна възраст може да се приложи дозата за възрастни, съобразена с телесното тегло (10-15 µg/kg т.т.).

Препоръчва се приложението на около половината от натоварващата доза като начална единична доза, след което другата половина се разпределя на части през 6-8 часа в зависимост от терапевтичния отговор.

Поддържаща доза: обикновено 25-35 % от натоварващата доза.

Дигоксин таблетки не могат да се делят точно на части, затова при новородени и деца трябва да се използват по възможност други лекарствени форми (напр. капки).

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към дигиталисови средства или свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежки камерни аритмии (камерно мъждене или камерна тахикардия).
- Тежка брадикардия.
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (ХОКМП).
- Синдром на Wolff-Parkinson-White и предсърдно мъждене (дигиталис може да предизвика камерна тахикардия и камерно мъждене).
- Хроничен констриктивен перикардит.
- AV-блок II и III степен.
- В случаите на свръхчувствителен синус каротикус или при синдром на "болния" синусов възел, дигоксин не трябва да се прилага преди имплантиране на пейсмейкър, тъй като в тези случаи дигиталисовите гликозиди могат да индуцират тежка синусова брадикардия или синусатриален блок.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При остър миокарден инфаркт или тежки белодробни заболявания, лечението с дигоксин трябва да се прилага с особено внимание, тъй като тези пациенти са свръхчувствителни към аритмиите, които могат да провокират дигиталисовите лекарства.

Дигоксин трябва да се избягва или да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечна амилоидоза. Дигоксин се свързва с амилоидните фибрили, като по този начин може да причини интоксикация с дигоксин.

Хипоксията (дължаща се на сърдечно или респираторно заболяване) увеличава чувствителността на миокарда към дигоксин.

Лечението с дигоксин трябва да се преустанови два дни преди планово електрокардиоверзио, в противен случай може да настъпи резистентно на лечение камерно мъждене. В случай че електрокардиоверзио е неизбежно при дигитализиран пациент, препоръчва се прилагането на нисък волтаж.

При провеждане на тест с натоварване може да има фалшиво повлияване на ST-T при пациенти лекувани с дигиталис.

Синусовата тахикардия не е показание за приложение на дигоксин, освен в случаите, в които е асоциирана със сърдечна недостатъчност.

Дигиталисовите гликозиди са по-слабо ефективни при високодебитна недостатъчност (напр. при сърдечна недостатъчност, причинена от артериовенозна фистула, анемия, инфекция или хипертиреозидизъм).

Предсърдните аритмии, свързани с хипертиреозидизъм, обичайно са резистентни на лечение с дигиталис, докато в случаите на хипотиреозидизъм са необходими по-ниски от обичайните дози.

Хиперкалциемията, хипокалиемията и хипомагнезиемията могат да допринесат за дигиталисова интоксикация, ето защо нивата на тези йони трябва да достигнат нормални стойности преди започване на лечението с дигоксин.

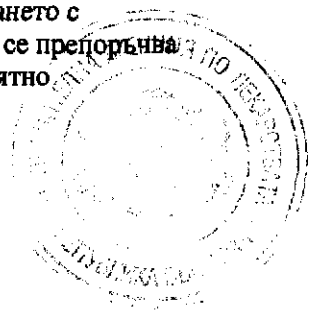
Хипокалиемията може да доведе до неефективност на дигоксин.

Препоръчва се в хода на лечението с дигоксин редовно да се проследяват нивата на серумните електролити и бъбречната функция.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на други лекарствени средства може да повлияе на стомашно-чревната абсорбция, тъканната чувствителност към дигоксин и бъбречната екскреция, тъканното свързване и разпределението на дигоксин и свързването с плазмените протеини. Поради тесния терапевтичен индекс на дигоксин, се препоръчва проследяване на серумната концентрация на дигоксина, в случай на вероятно взаимодействие.



Кортикостероиди, бримкови диуретици, тиазиди, лаксативи, амфотерицин В, β_2 -агонисти (напр. салбутамол) могат да предизвикат хипокалиемия и хипомагнезиемия, и по този начин могат да усилят токсичността на дигоксин. Преди дигитализация серумното ниво на калия трябва да бъде нормализирано.

Калий, особено след интравенозно приложение, може да причини тежка аритмия при пациенти, приемащи дигиталис.

Хинидин, калциевите антагонисти, амиодарон, пропafenон, аторвастатин, флекаинид, индометацин, итраконазол и определени антибиотици (напр. еритромицин, тетрациклин) могат да повишат серумното ниво на дигоксин при дигитализирани пациенти чрез повишаване на стомашно-чревната абсорбция и в следствие на това да се увеличи риска от интоксикация.

Сърдечно-съдови лекарства

АСЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти могат да предизвикат хиперкалиемия, което може да намали тъканното свързване на дигоксин и да доведе до по-високи серумни нива. Тези лекарства също могат да предизвикат влошаване на бъбречната функция, което води до повишени серумни нива на дигоксин, поради нарушена бъбречна екскреция.

Едновременното приложение на *каптоприл* се свързва с увеличаване на плазмените нива на дигоксин, но това може да е клинично значимо при пациенти с нарушена бъбречна функция или тежка застойна сърдечна недостатъчност. Приложението на *телмисартан* се свързва с увеличаване на плазмените нива на дигоксин и пациентите, приемащи и двете лекарства трябва да бъдат мониторирани. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с други АСЕ инхибитори или проучвани ангиотензин II антагонисти (*цилазаприл, еналаприл, имидаприл, лизиноприл, моексиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл и трандолаприл; кандесартан, епросартан, ирбесартан, лосартан и валсартан*), но е добре да се наблюдават ефектите от едновременното прилагане.

Нитропрусид и хидралазин увеличават бъбречния клирънс на дигоксин чрез повишаване на бъбречния кръвоток и тубулна секреция, и понижаване на плазмените нива на дигоксин. Едновременното приложение на *бета-блокери* или *калциеви антагонисти* с дигоксин може да провокира пълен сърдечен арест, тъй като ефектите им върху AV възела са адитивни.

Едновременното приложение със *симпатикомиметици* увеличава честотата на камерни аритмии, тъй като и двата продукта повишават ектопичната електрическа активност.

Лекарства покачващи нивото на серумния калий (*напр. спиронолактон, амигориол, триамтерен, натриеви соли, сукцинилхолин*) могат да провокират внезапно излизане на калий от мускулите, което може да доведе до аритмия при дигитализирани пациенти.

Фенитоин може да намали равновесната концентрация на дигоксин.

Антиациди, каолин-пектин, сулфасалазин, определени лаксативи, неомицин, холестирамин, някои противотуморни средства, метоклопрамид намаляват абсорбцията на дигоксин и могат да доведат до неефективни дигоксинови нива.

Посредством намаляване на чревния мотилитет, *пропантелин* и *дифеноксилат* повишават абсорбцията на дигоксин и може да настъпи интоксикация.

Инхибитори на Р-глицопротеин



Дигоксин е субстрат на Р-гликопротеин. Инхибиторите на Р-гликопротеин могат да повишат серумните концентрации на дигоксин чрез повишаване на абсорбцията и/или понижаване на бъбречния клирънс (вж. т. 5.2).

Едновременно приложение с изавуконазол

Изавуконазол може да повиши експозицията на лекарства, които са субстрати на Р-гликопротеин. При едновременно приложение на изавуконазол може да е необходимо коригиране на дозата на лекарствени продукти, които са субстрати на Р-гликопротеин, особено на такива с тесен терапевтичен индекс като дигоксин. Съпътстващото лечение с изавуконазол повишава средната област под кривата плазмена концентрация-време до 125% и повишава средните максимални плазмени концентрации до 133%. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се проследяват и да се използват за титриране на дозата на дигоксин. Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Дигоксин преминава през плацентата, поради което серумните нива на дигоксин при фетуса са същите както серумните нива при майката.

Употребата на дигоксин при бременност не е противопоказана, въпреки че дозировката и контролът може да са по-трудно предвидими при бременни жени, отколкото при жени, които не са бременни, като при някои бременни жени се изисква по-висока доза дигоксин по време на бременността. Както при всички лекарства, употребата трябва да бъде обсъждана, когато очакваната клинична полза от лечението на майката превишава всички възможни рискове за развитието на плода.

Въпреки широката пренатална експозиция към дигиталисови продукти, не са наблюдавани значителни нежелани ефекти при плода или новороденото, когато серумните концентрации на дигоксин при майката са поддържани в нормални граници. Въпреки предположенията, че прекият ефект на дигоксин върху миометриума може да доведе до преждевременно раждане и ниско тегло при раждане, приносът на подлежащо сърдечно заболяване не може да бъде изключен. Дигоксин, прилаган на майката, е използван успешно за лечение на фетална тахикардия и застойна сърдечна недостатъчност. Нежелани фетални ефекти са съобщавани при майки с дигиталисова токсичност.

Кърмене

Въпреки че дигоксин се екскретира в майчиното мляко, количествата са незначителни и кърменето не е противопоказано.

Фертилитет

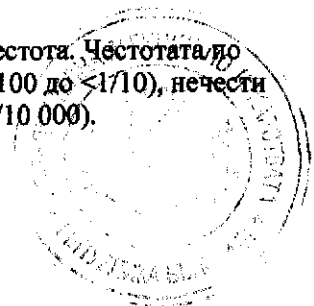
Няма налична информация относно ефектите на дигоксин върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

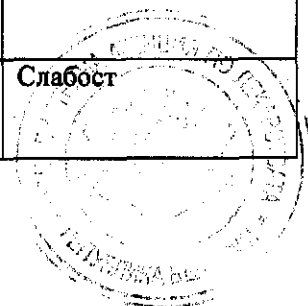
Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени според системно-органния клас и честота. Честотата по MedDRA е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).



Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит		
Психични нарушения			Апатия Психоза
Нарушения на нервната система	Замаяност		Главоболие
Нарушения на очите	Зрителни нарушения (замъглено зрение или проблисъци в жълто)		
Сърдечни нарушения	Бигеминия Тригеминия Удължаване на PR интервала на електрокардиограмата		Камерна тахикардия Атриовентрикуларна (AV) дисоциация Ускорен съединителен (нодален) ритъм Камерни екстрасистоли (монотопни или политопни) Депресия на ST сегмента Предсърдна тахикардия с блок Атриовентрикуларен (AV) блок
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане	Диария	Стомашно-чревна хеморагична некроза Коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Макулопапулозни обриви, Други кожни реакции
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Слабост



--	--	--	--

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 лекарствени продукти. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8 , 1303 София , тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозирането е сравнително често, тъй като дигоксин притежава тесен терапевтичен прозорец.

Плазмени концентрации, по-високи от 2 ng/ml (2,56 nmol/l) се считат за токсични, предозиране на дигоксин над 10 mg е фатално.

Симптоми

Ранните белези на предозиране са гадене, повръщане, загуба на апетит с или без диария, коремни болки, саливация и изпотяване. Възможно е да възникнат и симптоми от ЦНС като главоболие, лицеви болки, слабост, парестезии, депресия, халюцинации, дезориентация и нарушения в цветовото възприятие. По отношение на сърдечните симптоми е възможно развитието на всякакъв тип аритмия. Често възникват камерни екстрасистоли, бигеминия, тригеминия, брадикардия, проводни нарушения, AV-блок, предсърдна тахикардия с или без AV-блок, ектопичен (нодален) ритъм, камерна тахикардия, камерно мъждене. Удължаването на PQ интервала в ЕКГ може да бъде ранен белег на предозиране. Коритообразна ST- депресия е характерен симптом, въпреки че не винаги е белег на предозиране, тъй като може да е просто следствие на дигиталисовото лечение.

Педиатрична популация

При деца ранните белези на интоксикация са отчасти стомашно-чревни симптоми, отчасти сърдечни аритмии, най-често проводни нарушения, предсърдна тахикардия с блок, по-рядко камерни аритмии.

Лечение на предозирането

В случай на леко предозиране се преустановява приема на дигоксин и обикновено е достатъчно наблюдаването на пациента и нормализиране на серумното ниво на калия. При необходимост могат да се приложат и антиаритмични лекарства (атропин, лидокаин, фенитоин и др.). Възможно е да се наложи имплантиране на пейсмейкър или провеждане на електрокардиоверзия, въпреки че в последния случай съществува риск от камерно мъждене, резистентно на терапия. Форсиране на диурезата, диализа или хемоперфузия обикновено не са ефективни.

Тежко предозиране може да доведе до фатална хиперкалиемия. В такива случаи, освен приложение на инсулин и глюкозни инфузии, може да се приложи и диализа, ако хиперкалиемията не се повлияе в достатъчна степен.

В животозастрашаващи случаи трябва да се приложат специфични дигоксинови антитела?

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сърдечна терапия, Дигиталисови гликозиди, АТС код: C01AA05

Дигоксин, лекарствената съставка на продукта, директно инхибира Na/K-АТФ-ензим прикрепен към мембраната, който освобождава Na⁺ от миокарда посредством активен транспортен механизъм. Като резултат от инхибирането, вътреклетъчната Na⁺ концентрация се повишава, а вътреклетъчната K⁺ концентрация намалява. Поради повишаване на вътреклетъчното Na⁺ съдържание се покачва вътреклетъчната Ca⁺⁺ концентрация.

Дигоксин, принадлежащ към групата на сърдечните гликозиди, има дозозависим ефект върху миокарда. Благодарение на позитивния си инотропен ефект, дигоксин увеличава силата на миокардната контракция, подобрява систолната функция на камерите, намалява крайното диастолично налягане, както и степента на сърдечната дилатация. Съответно, когато е приложен при застойна сърдечна недостатъчност, дигоксин подобрява контрактилната функция и намалява кислородната консумация на миокарда и поради намаляване на пулмоналното венозно налягане дигоксин подобрява диспнеята и ортопнеята.

Благодарение на вагомиметичния ефект върху синусовия и AV-възела, т.е. чрез намаляване на скоростта на провеждане на нодалните фибри, дигоксин оказва негативен хронотропен и дромотропен ефект, посредством което забавя провеждането на импулсите и сърдечната честота.

Поради позитивния батмотропен ефект, дигоксин повишава автоматизма на миокарда и формирането на хетеротропни импулси (вж. точка 4.8).

Във високи дози дигоксин активира симпатиковата нервна система (вж. точка 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Дигоксин се абсорбира от стомашно-чревния тракт посредством пасивна дифузия. Бионаличността му достига до около 70%. Приемането му по време на хранене забавя скоростта, но не променя степента на абсорбция. При едновременна консумация на голямо количество диетични фибри (напр. трици) количеството абсорбиран дигоксин намалява. Някои чревни бактерии трансформират дигоксин в сърдечно неактивни деривати (напр. дихидроксидигоксин), чрез което намаляват очакваната ефективност.

Разпределение: Началото на действие е между ½ и 2 часа след приема, като максималният ефект на дигоксин се развива в следващите 2-6 часа. Дигоксин се натрупва в различни тъкани, включително и миокарда, като ефектите му са тясно свързани с достигнатото благодарение на тъканната кумулация стабилно ниво, отколкото на пиковата плазмена концентрация. Дигоксин преминава през кръвно-ликворната бариера, както и през плацентата. Около 20-25 % от лекарството се свързва с плазмените протеини.

Елиминиране: Дигоксин се елиминира посредством бъбречна екскреция. При интравенозно приложение около 50-70% от дигоксин се екскретира с урината в непроменен вид, а останалата част от дозата се отделя под формата на метаболити. Бъбречната екскреция е пропорционална на степента на гломерулна филтрация (GFR).

Дигоксин е субстрат на Р-гликопротеин. Като ефлуksen протеин на апикалната мембрана на ентероцитите, Р-гликопротеинът може да ограничи абсорбцията на дигоксин.

P-гликопротеинът в проксималните бъбречни тубули е важен фактор за бъбречната елиминация на дигоксин (вж. т. 4.5).

Обикновено елиминационният полуживот на дигоксин е 1,5-2 дни, но при пациенти в анурия може да бъде удължен до 4-6 дни. Дигоксин не може да бъде отстранен от организма посредством диализа или хемоперфузия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма налични данни относно това, дали дигоксин има мутагенен или карциногенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводен колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Желатин
Талк
Царевично нишесте
Лактоза монохидрат (75,25 mg).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

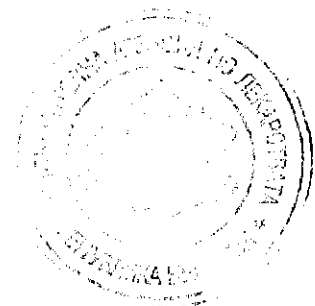
50 таблетки в бял флакон (с полиетиленова капачка с защитен пръстен) в сгъваема картонена кутия.

6.6 Препоръки при употреба и изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest., Gyömrői út 19-21, Унгария



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700233

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

Дата на първо разрешаване: 21 октомври 1962 г.

Дата на последно подновяване: 8 ноември 2002 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

