

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- ♦ Aredia

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 вијала содржи 15 mg бел лиофилизат кој содржи динатриум памидронат.  
1 вијала содржи 30 mg бел лиофилизат кој содржи динатриум памидронат.  
1 вијала содржи 90 mg бел лиофилизат кој содржи динатриум памидронат.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- прашок и растворувач за раствор за инфузија

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Третман на состојби придружени со зголемена активност на остеокластите:

- Тумор-индуцирана хиперкалцемија
- Остеолитички лезии и болки во коските кај пациенти со метастази на коските при постоење на карцином на дојка или мултипли миеломи
- Paget-ова болест на коските

#### 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Аредиа никогаш не смее да се дава во болус во вид на инјекција (види 4.4). Пред интравенската апликација, концентрираниот раствор од прашокот од вијалите треба да се дилуира во раствори кои не содржат калциум, а тоа се 0,9% NaCl или 5% глюкоза и треба да се дадат споро.

Брзината на инфузијата не треба никогаш да ја надмине границата од 60 mg/h (1 mg/ml), а концентрацијата на лекот во инфузиониот раствор не смее да надмине 60 mg/250 ml. Кај пациенти со потврдено или суспектно бубрежно оштетување (на пр. мултипен миелом и хиперкалцемија предизвикана од малигнитет), се препорачува да брзината на инфузија не надмине 20 mg/h (види дел 4.2). Со цел минимизирање на локалните реакции на местото на инфузија, браунилата треба да се постави внимателно во релативно голема вена.

#### **Тумор-индуцирана хиперкалцемија**

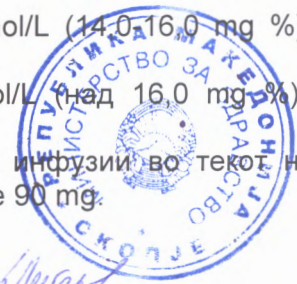
Се препорачува да пациентите бидат рехидрирани со 0,9% w/v натриум хлорид, пред или за време на примена на лекот. Следните водичи се добиени од клиничките испитувања со некорегирани вредности на калциумот. Како и да е, дозите кои се дадени во опсегот исто така се однесуваат за вредностите на калциум кои се корегирани за серумските протеини и албумини кај рехидрирани пациенти

Вкупната доза на памидронат во еден терапевски циклус зависи од концентрацијата на калциумот во серумот пред започнување на терапијата.

Се препорачува следново дозирање:

- при концентрација на калциум во серум до 3,0 mmol/L (до 12 mg %) - се препорачува доза од 15-30 mg;
- при концентрација на калциум во серум до 3,0-3,5 mmol/L (12,0-14 mg %) - се препорачува доза од 30-60 mg;
- при концентрација на калциум во серум до 3,5-4,0 mmol/L (14,0-16,0 mg %) - се препорачува доза до 60-90 mg;
- при концентрација на калциум во серум над 4,0 mmol/L (над 16,0 mg %) - се препорачува доза од 90 mg.

Вкупната доза може да се даде одеднаш или во повеќе инфузии во текот на 2-4 последователни дена. Максималната доза во двата случаја е 90 mg.



## *Aredia (Pamidronic acid) Novartis*

Значително намалување на калциумот во серумот се јавува по 24-48 часа од примената на лекот, а нормализацијата обично се постигнува за 3-7 дена. Ако не се постигне нормокалцемијата по 7 дена, може да се даде нова доза. Времетраењето на одговорот може да варира индивидуално, и третманот може да се повтори се додека постои хиперкалцемија. Клиничкото искуство укажува дека третманот со динаatriум памидронат може да стане помалку ефикасен како што се зголемува бројот на третмани.

### **Остеолитички лезии и болки во коските при мултипен миелом**

Препорачаната доза е 90 mg секои 4 недели.

### **Остеолитички лезии и болки во коските при метастази во коските при постоење на карцином на дојка**

Препорачаната доза е 90 mg секои 4 недели. Оваа доза може исто така да се администрира на 3-неделни интервали за да коинцидира со хемотерапијата ако така се посакува.

### **Paget-ова болест на коските**

Се препорачува вкупна доза од 180 mg администрирана во единечни дози од или 30 mg неделно во тек на 6 последователни недели, или 60 mg секоја втора недела во тек на 6 недели. Досегашното искуство сугерира дека било кои слаби и транзиторни несакани ефекти се јавуваат по првата доза. Поради ова, ако се користат поединечни дози од 60 mg се препорачува да се отпочне третманот со почетна доза од 30 mg следено со 60 mg секоја втора недела (на пр. вкупна доза 210 mg). Секоја доза од 30 или 60 mg треба да се дилуира во 125 или 250 ml 0,9% w/v раствор на натриум хлорид, и инфузијата не смее да надмине брзина од 60 mg/час (1 mg/min). Овој режим или зголемувањето на дозата според тежината на болеста, до максимална вкупна доза од 360 mg (во поделени дози од 60 mg) може да се повторува секои 6 месеци се додека не се постигне ремисија на болеста, и ако се појави релапс.

### **Бубрежно оштетување**

Препаратот не смее да се администрира на пациенти со тешко бубрежно оштетување (клиренс на креатинин <30 ml/min) освен при витално-загрозувачка тумор-индуцирана хиперкалцемија кога користа го надминува потенцијалниот ризик.

Како и со другите i.v. бифосфонати, се препорачува мониторирање на бубрежната функција, на пр. одредување на серумскиот креатинин пред секоја доза на динаatriум памидронат. Кај пациентите кои примаат динаatriум памидронат за коскени метастази кај кои има податок за нарушување на бубрежната функција, третманот треба да се прекине се додека бубрежната функција не се врати во рамките од 10% од базичните вредности. Оваа препорака е врз основ на клиничките студии, кај кои бубрежното пореметување е дефинирано како:

- за пациенти со нормални базични вредности на креатинин, покачување од 0,5 mg/dl.
- за пациенти со абнормални базични вредности на креатинин, покачување од 1,0 mg/dl.

Фармакокинетска студија изведена на пациенти со карцином и нормална или нарушена бубрежна функција укажува дека подесување на дозата не е потребно кај лесно (клиренс на креатинин 61-90 ml/min) до умерено бубрежно оштетување (клиренс на креатинин 30-60 ml/min). Кај овие пациенти, инфузијата не смее да надмине брзина од 90 mg/4 h (околу 20-22 mg/h).

### **Хепатално оштетување**

Фармакокинетска студија укажува дека не е потребно подесување на дозата кај пациенти со лесна до умерена абнормална хепатална функција.

### **Деца**

Не постои клиничко искуство со динаatriум памидронат кај деца. До добивањето на дополнителни искуства, препаратот се препорачува да се користи само кај возрасни особи.



#### 4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Пречувствителност кон памидронат или кон други бифосфонати, како и кон составните состојки на препаратот.
- Бременост
- Доење.

#### 4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Памидронатот не смее да се дава во болус (инјекција), туку во облик на спора i.v. инфузија (види 4.2).

Пациентите пред администрацијата на памидронат треба да бидат соодветно хидрирани. Ова е од особена важност за пациентите кои примаат терапија со диуретици.

По отпочнување на терапијата со динатриум памидронат потребно е да се следат стандардните хиперкалцемија-поврзани метаболни параметри, вклучувајќи ги серумскиот калциум и фосфатите. Пациентите кои биле подложени на операција на тиреоидеата може делумно да бидат осетливи за развој на хипокалцемија поради релативниот хипотиреоидизам.

Кај пациенти со срцеви заболувања, особено кај постари лица, дополнително оптоварување со солени раствори може да преципитира срцево оштетување (лево вентрикуларно оштетување или конгестивна срцева слабост). Треската (influenza-like симптоми) може исто така да допринесе кон ова пореметување.

Можна е појавата на конвулзии кај некои пациенти со тумор-индуцирана хиперкалцемија поради промените во електролитите придружена со третманот.

##### *Бубрежна инсуфициенција*

Терапијата со бифосфонати, вклучувајќи го и динатриум памидронатот, е придружена со бубрежна токсичност која се манифестира како пореметување на бубрежната функција и потенцијално бубрежно оштетување. Влошување на бубрежната функција, прогресија кон бубрежно оштетување и дијализа се пријавени кај пациенти по почетната доза или по поединечна доза на памидронат. Пореметување во бубрежната функција (вклучувајќи бубрежно оштетување) е забележано по долготраен третман со динатриум памидронат кај пациенти со мултипен миелом.

Динатриум памидронатот се излучува како непроменета преку бубрезите; поради тоа, ризикот од бубрежни несакани дејства може да е поголем кај пациенти со пореметување во бубрежната функција.

Поради ризикот од клинички значајно пореметување во бубрежната функција која може да доведе до бубрежно откажување, поединечни дози на динатриум памидронат не смеат да надминат 90 mg, и треба да се следи препорачаното време за инфузија.

Како и со другите i.v. бифосфонати, потребно е мониторирање на бубрежната функција; на пр. одредување на серумскиот креатинин пред секоја доза на памидронат натриум.

Пациентите кои се на третман со динатриум памидронат за третман на метастази во коските треба да причекаат со наредната доза ако бубрежната функција е пореметена.

Памидронатот не смее да се администрира на пациенти со тешко бубрежно оштетување (клиренс на креатинин <30 ml/min) освен во случај на витално-загрозувачка тумор-индуцирана хиперкалцемија. Динатриум памидронат не смее да се дава со други бифосфонати затоа што нивните комбинирани ефекти сеуште не се истражени.

Постои многу мало искуство за употребата на памидронат кај пациенти на хемодијализа.

##### *Хепатална инсуфициенција*

Не постојат клинички податоци кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција, па поради тоа не се препорачуваат специфични промени во дозирање кај оваа популација.



*Калциум и витамин D суплементација*

Во отсуство на хиперкалцемија, пациентите со преобладајќи литички метастази на коските или мултипен миелом кои се во ризик од дефицит од калциум или витамин D (на пр. преку малапсорпција или недостиг на експозиција кон сонце) и пациенти со Пагет-ова болест, треба да се земаат орално суплемементи на калциум и витамин D со цел минимизирање на потенцијалниот ризик од хипокалцемија.

*Остеонекроза на вилицата*

Кај пациенти со карцином кои примаат третман со бифосфонати е пријавена остеонекроза на вилицата. Голем број од овие пациенти исто така примаат хемотерапија и кортикостероиди. Најголемиот број од пријавените случаи се придружени со дентални процедури како што е екстракција на заби. Многу од нив имале знаци на локална инфекција вклучувајќи остеомиелитис.

Пред третман со бифосфонати кај пациенти со истовремени ризик фактори (на пр. карцином, хемотерапија, кортикостероиди, слаба хигиена на устата) потребна е егзаминација на забалото со соодветна превенција.

Кога се на третман, ако е можно, овие пациенти треба да избегнуваат инвазивни дентални процедури. Кај пациентите кај кои се развила остеонекроза на вилицата додека се на терапија со бифосфонати, дентална операција може да ја влоши состојбата. Кај пациентите кај кои е потребно да се изведат овие процедури, не постојат податоци кои би укажале дали прекинот на третманот со бифосфонати го намалува ризикот од остеонекроза на вилицата. Клиничката проценка на лекарот треба да се води врз основ на проценката на индивидуалниот ризик/корист.

*Мускуло-скелетна болка*

Во пост-маркетиншкото искуство, пријавени се тешки и повремено неподносливи болки во коските, зглобовите и/или мускулите кај пациенти кои земаат бифосфонати. Оваа категорија на лекови го вклучува и динатриум памидронатот. Времето за кое би се појавиле симптомите варира од 1 ден до неколку месеци по отпочнувањето на терапијата, при што најголемиот број се јавиле по неколку дена. Кај најголемиот број од пациенти намалување или подобрување на симптомите се јавува по прекин на третманот. Повторување на симптомите се јавува при употреба на друг лек од оваа група лекови (бифосфонати).

#### **4.5 ИНТЕРАКЦИИ**

Динатриум памидронат се администрира истовремено со најчесто употребуваните антинеопластични лекови без појава на интеракции.

Динатриум памидронат се користи во комбинација со калцитонин кај пациенти со тешка хиперкалцемија, што резултира со синергистички ефект кој предизвикува побрз пад во серумскиот калциум.

Потребна е претпазливост кога динатриум памидронат се користи со други потенцијално нефротоксични лекови.

Кај пациенти со мултипен миелом, ризикот од бубрежна дисфункција може да е зголемен кога динатриум памидронат се користи во комбинација со талидомид.

Памидронат се врзува за коските, па поради тоа теоретски тој може да интерферира со испитувањата на коскена скинтиграфија.

#### **4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ**

Не постои клиничко искуство за употребата на динатриум памидронат кај бременни жени. Студии на животни покажале репродуктивна токсичност. Кај стаорците е забележана дистоција. Поради тоа, динатриум памидронат не смее да се користи за време на бременоста.

Не се знае дали памидронатот се излучува во мајчиното млеко. Студија на женки-стаорци кои дојат покажала дека памидронат преминува во млекото. Мајките третирани со памидронат поради тоа не смеат да дојат.

#### **4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА**



Пациентите треба да се предупредат дека непосредно по инфузијата со памидронат можат да се јават сомноленција и/или замаеност, кога тие не треба да управуваат со моторно возило или со машини или да спроведуваат активности кои можат да бидат опасни поради намалената внимателност.

#### 4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства при употребата на памидронат се умерени и минливи. најчестите несакани дејства се асимптоматична хипокалцемија и треска (покачување на телесната температура за 1-2°C), која обично се јавува во тек на првите 48 часа од инфузијата. Треската најчесто се повлекува спонтано и не захтева терапија.

*Честота на несакани дејства:* многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10000$ ), вклучувајќи изолирани пријави.

<p><b>Инфекции</b>  <i>Многу ретки:</i> реактивација на херпес симплекс, реактивација на херпес зостер</p>
<p><b>Крв</b>  <i>Чести:</i> анемија, тромбоцитопенија, лимфоцитопенија  <i>Многу ретки:</i> леукопенија</p>
<p><b>Имун систем</b>  <i>Помалку чести:</i> алергиски реакции вклучувајќи анафилактоидни реакции, бронхоспазам/диспнеја, Quincke-ов едем (ангионевротски)  <i>Многу ретки:</i> анафилактичен шок</p>
<p><b>ЦНС</b>  <i>Чести:</i> симптоматска хипокалцемија (парестезија, тетанус), главоболка, инсомнија, сомноленција  <i>Помалку чести:</i> напади, агитација, вртоглавица, летаргија  <i>Многу ретки:</i> конфузија, визелни халуцинации</p>
<p><b>Посебни сетила</b>  <i>Чести:</i> коњуктивитис  <i>Помалку чести:</i> увеитис (иритис, иридоциклитис)  <i>Многу ретки:</i> склеритис, еписклеритис, ксантопсија</p>
<p><b>Кардиоваскуларен систем</b>  <i>Чести:</i> хипертензија  <i>Помалку чести:</i> хипотензија  <i>Многу ретки:</i> лево-срцево оштетување (диспнеја, белодробен едем), конгестивна срцева слабост (едем) поради оптоварување со течности</p>
<p><b>Гастроинтестинален тракт</b>  <i>Чести:</i> наузеја, повраќање, анорексија, абдоминална болка, дијареја, опстипација, гастритис  <i>Помалку чести:</i> диспепсија</p>
<p><b>Кожа</b>  <i>Чести:</i> исип  <i>Невообичаени:</i> пруритус</p>
<p><b>Мускуло-скелетен систем</b>  <i>Чести:</i> транзиторни болки во коските, артралгија, мијалгија, генерализирана болка  <i>Помалку чести:</i> мускулни грчеви</p>
<p><b>Бубрези</b>  <i>Невообичаени:</i> акутно бубрежно оштетување  <i>Ретки:</i> фокална сегментна гломерулосклероза вклучувајќи ја колабирачката варијанта, нефротски синдром  <i>Многу ретки:</i> влошување на пре-егзистирачка бубрежна болест, хематурија</p>
<p><b>Општи пореметувања и состојба на местото на администрирање</b>  <i>Многу чести:</i> треска и симптоми налик на грип понекогаш проследени со малаксалост, ригор, замор и црвенило на лицето  <i>Чести:</i> реакција на местото на инфузијата: болка, црвенило, отекување, индурација, флебитис, тромбоза, флебитис</p>
<p><b>Биохемиски промени</b>  <i>Многу чести:</i> хипокалцемија, хипофосфатемија  <i>Чести:</i> хипокалемија, хипомагнезијемија, покачување во серумскиот креатинин  <i>Помалку чести:</i> абнормални хепатални тестови, покачување во серумскиот креатинин  <i>Многу ретки:</i> хиперкалемија, хипернатремија</p>



Во постмаркетиншките искуства се пријавени многу ретки случаи на остеонекроза (главно во вилицата) кај пациенти третирани со бифосфонати. Главнината од овие пријави се однесуваат на пациенти со карцином по екстракција на заби или по други дентални операции. Иако поврзаноста не може да се утврди, сепак е потребно да се избегнуваат оперативни зафати на забите затоа што опоравувањето може да е пролонгирано.

#### 4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Пациентите кои примиле повисоки дози од препорачаните треба внимателно да се мониторираат. Во случај на појава на клинички значајна хипокалцемија со парестезија, тетанија и хипотензија, враќањето во нормална состојба може да се постигне со инфузија на калциум глуконат.

#### 5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

##### 5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Памидронат динатриум е лек од групата на бифосфонати, кои што силно ја инхибираат остеолизата и ја спречуваат ресорпцијата на коските. Двојната фосфонатна група на терминалниот јаглероден атом е вообичаена за сите бифосфонати и се поседува врзувачка способност за калцифиграниот коскен матрикс.

Памидронатот динатриум е синтетски аминок-бифосфонат аналог на пирофосфатот, на природниот инхибитор на ресорпција на коските. Структурно и според фармаколошките дејства сличен е со етидронатот, тој е силен инхибитор на ресорпција на коските на различна генеза. За разлика од пирофосфатот и слично на етидронатот, памидронатот е отпорен кон ензимската хидролиза под дејство на фосфатазата. Студии на животни укажуваат дека памидронат е 10 и 100 пати појак од клодронатот и етидронатот во насока на инхибиција на коскената ресорпција.

##### 5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Плазматските нивоа на памидронат достигнуваат состојба на "steady-state" 1-2 часа по интравенска инфузија од 0,125-0,25 mg/min<sup>1</sup> кај луѓе. Нивоата опаѓаат бргу по завршувањето на инфузијата со плазматски полуживот од околу 30 минути. Биолошките ефекти на памидронат се мисли дека зависат од концентрацијата во коските, отколку во плазмата. Инхибицијата на коскената ресорпција започнува да се јавува кај луѓе со дози од 0,03-0,15 mg/kg. Максималните ефекти се јавуваат со дози во опсег од 0,5-1,5 mg/kg. Динатриум памидронат слабо се ресорбира (околу 1-3%) од ГИТ тракт.

Врзувањето на динатриум памидронат за плазматските протеини варира со концентрацијата но не е помала од 14%. Волуменот на дистрибуција изнесува 0,5-0,6 L/kg. По интравенска администрација, околу 20-55% од дозата се излучува преку урината како непроменет лек во тек на 72 часа, додека пак остатокот останува во коските и се елиминира многу споро. Скелетниот полуживот на памидронат е пролонгиран (1-2 години) но може да е пократок во случај на зголемен коскен turn-over. Памидронат не се метаболизира во голема мера, и околу 50% од администрираната доза се излучува како непроменета во урината. Помалку од 0,1% од дозата се појавува во жолчката и не постои податок за значајна ентерохепатална циркулација.

##### 5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Канцерогениот потенцијал на памидронатот е испитуван кај глувци и стаорци, со апликација на лекот во период од 80, односно 104 недели. Со компарација на третираната и на контролната група на глувци утврдено е дека во инциденцата на малигни и бенигни тумори немало значителна разлика, т.е. кај овие животински врсти памидронатот не делува канцерогено. Резултатите од испитувања кај стаорците покажале дека инциденцата на бенигни феохромоцитоме е нешто поголема во групата третирана со памидронат, но разликата не била статистички значителна.

Испитувањата на мутагениот потенцијал на памидронатот со користење на стандардните *in vitro* и *in vivo* тестови покажале дека овие два лека не водат до аберација на хромозомите, односно дека не делуваат мутагено.

Тератогеното дејство на памидронатот е испитувано кај стаорци и зајаци со интравенска апликација на лекот во период на гестација и органогенеза. Утврдено е дека лекот во дози еквивалентни на највисоките терапевски, не делува тератогено, а дека во дози 0.6-8.3 пати поголеми од терапевските предизвикува токсични симптоми кај мајката и ја намалува минерализацијата на метафизата и лонгитудиналниот раст на



*Aredia (Pamidronic acid) Novartis*

коските на фетусот (нетератогено дејство).

**6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

**6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ**

манитол, фосфорична киселина.

**6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ**

Студии со стаклени шишиња, како и со инфузиони кеси направени од поливинилхлорид и полиетилен (наполнети со 0,9% p-p натриум хлорид или 5% p-p на гликоза) не покажуваат инкомпатибилност со Аредиа.

За да се избегнат потенцијални инкомпатибилности, Аредиа реконституираниот раствор треба да се разреди со 0,9% p-p натриум хлорид или 5% p-p гликоза.

Аредиа реконституираниот раствор не смее да се меша со инфузиони раствори кои содржат калциум, како што е Ringer-ов раствор.

**6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ**

3 години.

**6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Да се чува на температура до 30°C во оригиналното пакување.

Реконституираниот раствор е хемиски и физички стабилен во тек на 24 часа ако се чува на собна температура. Меѓутоа, од микробиолошка гледна точка, се препорачува производот да се искористи веднаш по асептичната реконституција и разредувањето.

Ако не се искористи веднаш, времетраењето и условите на чување се на одговорност на оној што го чува. Вкупното време помеѓу реконституцијата, разредувањето и чувањето во фрижидер на температура од 2-8°C и крајот на администрацијата, не смее да надмине 24 часа.

Неискористениот лек треба да се фрли.

*ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!*

**6.5 ПАКУВАЊЕ**

Безбојна стаклена вијала со капацитет од 10 ml, со капаче направено од гума.

Разтворувачот е спакуван во стаклени ампули.

**6.6 НАЧИН НА ПРИПРЕМАЊЕ**

Прашокот од вијалите треба најпрво да се раствори во стерилна вода за инјекции, на пр. 15 mg во 5 ml. Стерилната вода за инјекции се наоѓа во ампулите кои се спакувани заедно со вијалите. pH на реконституираниот раствор е 6.0-7.0. Реконституираниот раствор треба понатаму да се дилуира со инфузионен раствор кој не содржи калциум (0,9% w/v натриум хлорид или 5% w/v гликоза) пред администрацијата. Многу е важно да прашокот биде наполно растворен пред да се одмери од реконституираниот раствор за разредување.

**7. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

**8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

**9. БРОЈ И ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

**10. ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Септември 2011 год.

