

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LERCANIL®10

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм обложена таблета содржи 10 mg лерканидипин-хидрохлорид што одговара на 9.4 mg лерканидипин.

За комплетната листа на ексципиенси види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Жолти, округли, биконвексни филм таблети, со поделена црта од една страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лерканидипин-хидрохлорид е индициран за терапија на блага до умерена есенцијална хипертензија.

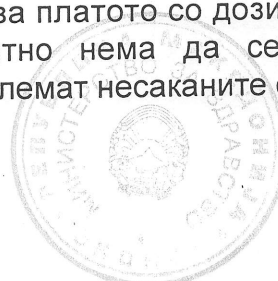
4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Препорачана перорална доза е 10 mg еднаш дневно најмалку 15 минути пред оброк. Дозата може да се зголеми до 20 mg во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот.

Титрирањето на дозата мора да биде постепено, затоа што може да биде потребно да поминат 2 недели до појава на максималниот антихипертензивен ефект.

Некои лица, неадекватно контролирани со само еден антихипертензивен лек, можат да имаат корист од додавање на лерканидипин на терапијата со бета-адренорецепторни блокатори (како што е атенолол), диуретици (како што е хидрохлортиазид) или АЦЕ инхибитори (како што се каптоприл или еналаприл).

Бидејќи дозно-зависната крива го достигнува платото со дози помеѓу 20 mg. и 30 mg, ефикасноста на лекот најверојатно нема да се зголемува со зголемувањето на дозата, но може да се зголемат несаканите ефекти.



Постари пациенти

Посебно внимание треба да се обрати при започнувањето на терапијата кај постарите пациенти, и ако фармакокинетските податоци и клиничкото искуство не укажуваат на потреба од прилагодување на дневната доза.

Деца

Со оглед на тоа дека нема клиничко искуство кај пациенти помлади од 18 години, употребата кај деца не се препорачува.

Ренална и хепатална дисфункција

Посебно внимание треба да се обрати кога се започнува со терапија кај пациенти со блага до умерена ренална или хепатална дисфункција. Иако овие пациенти добро го поднесуваат лекот применет според препорачаниот режим на дозирање, потребно е дозата претпазливо да се зголемува до 20 мг. дневно. Антихипертензивниот ефект може да биде зголемен кај пациенти со оштетување на црниот дроб поради што е потребно адекватно прилагодување на дозата.

Лерканидипин-хидрохлорид не се препорачува кај пациенти со тешки хепатални оштетувања, ниту пак кај пациенти со тешки ренални оштетувања ($GFR < 30 \text{ ml/min}$).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на активна супстанца лерканидипин, на било кој дихидропиридин или на некои од помошните материи на овој лек.
- Бременост и период на доење (види 4.6).
- Жени со репродуктивен потенцијал, освен во случај на користење на ефикасна контрацепција.
- Опструкција на излезниот пат на левата комора.
- Нетретирана конгестивна срцева инсуфициенција.
- Нестабилна ангина пекторис.
- Тешко ренално или хепатално оштетување.
- Во текот на првиот месец по прележан инфаркт на миокардот.
- Истовремена примена со:
 - јаки инхибитори на CYP3A4 (види 4.5).
 - циклоспорина (види 4.5).
 - сок од грејпфрут (види 4.5).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Посебно внимание треба да се обрати кога лерканидипин-хидрохлорид се употребува кај пациенти со sick-sinus синдром (доколку не е применет пејс-мејкер *in situ*), Иако контролираните хемодинамски студии не укажале на пореметување на вентрикуларната функција, неопходен е посебен надзор кај пациенти со дисфункција на левата комора. Постои податок дека некои од дихидропиридините со кратко дејство можат да можат да допринесат во зголемувањето на кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со исхемична срцева болест. Иако лерканидипин-хидрохлорид е со долготрајно дејство, потребно е да се обрати внимание кај овие пациенти.

Поедини дихидропиридины можат ретко да доведат до прекардијална болка или ангина пекторис. Многу ретко, пациенти со веќе постоечка ангина пекторис можат да имаат зголемена фреквенција, продолжено траење или интензивирање на нападот. Во изолирани случаи, може да дојде и до акутен инфаркт на миокардот (види 4.8).

Употреба кај ренална или хепатална дисфункција

Посебно внимание треба да се обрати кога се започнува со терапија кај пациенти со блага или умерена ренална или хепатална дисфункција. Иако овие пациенти добро го поднесуваат лекот во препорачаниот режим на дозирање, потребно е папретпазливо зголемување на дозата до 20 мг. дневно. Антихипертензивниот ефект може да биде зголемен кај пациенти со оштетување на црниот дроб, па поради тоа, кај овие пациенти потребно е адекватно прилагодување на дозата.

Лерканидипин-хидрохлорид не се препорачува кај пациенти со тешки хепатални оштетувања, ниту кај пациенти со тешки ренални оштетувања ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (види 4.2).

Алкохол треба да се избегнува, со оглед на тоа дека може да ги потенцира вазодилатационите ефекти на антихипертензивните лекови.

Индукторите на CYP3A4, како што се антиконвулзивите (на пр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин можат да предизвикаат намалување на нивото на лерканидипин во плазмата, а со тоа и ефикасноста на лерканидипинот може да биде помала од очекуваната (види 4.5).

Една филм таблета содржи 30 мг лактоза и затоа не смее да се применува кај пациенти со Lapp дефициенција на лактоза, галактоземија или синдром на малапсорпција на глукоза/галактоза.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Лерканидипин се метаболизира преку ензимскиот систем CYP3A4, па затоа истовремената примена на инхибитори и индуктори на CYP3A4 може да влијае на метаболизмот и на елиминацијата на лерканидипинот.

Треба да се избегнува истовремена примена на лерканидипин-хидрохлорид со инхибитори на CYP3A4 (на пр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, еритромицин, тропеандомицин) (види 4.3).

Интеракционата студија со силниот CYP3A4 инхибитор, кетоконазолот, покажала значајно зголемување на нивото на лерканидипин во плазмата (15 пати поголеми вредности на AUC и 8 пати поголема максимална концентрација во крвта C_{max} за еутомерот S-лерканидипин).

Циклоспоринот и лерканидипинот не треба да се применуваат заедно (види 4.3). Зголемувањето на нивото на лерканидипин и циклоспорин во плазмата се јавува при истовремена примена на овие лекови. Студијата на млади здрави доброволци покажала дека нивото на лерканидипин во плазмата не се менувало при примена на циклоспорин три часа после земање на лерканидипин, додека површината под кривата на лекот во плазмата во функција на времето (AUC) на циклоспоринот се зголемила за 27%. Меѓутоа, истовремената примена на лерканидипин-хидрохлорид и циклоспорин предизвикала 3 пати поголемо ниво на лерканидипин во плазмата и пораст на вредностите за AUC на циклоспоринот од 21%.

Лерканидипин не треба да се зема со сок од грејпфрут (види 4.3).

Као и други дихидропириди, лерканидипинот е осетлив на инхибиција на метаболизмот предизвикана од сокот од грејпфрут, со последователен пораст на системската биорасположивост и зголемување на хипотензивниот ефект. Кога истовремено се применувал, во доза од 20 мг. перорално со мидазоламот кај постари доброволци, апсорбцијата на лерканидипинот се зголемила {за околу 40%}, а брзината на апсорбцијата се намалила (постигнување на максимална концентрација (t_{max} одложен од 1,75 на 3 часа). Концентрациите на мидазоламот во крвта не се менувале. Посебно внимание треба да се обрати кога лерканидипин-хидрохлорид истовремено се применува со други супстрати на ензимот CYP3A4, како што е терфенадин, астемизол, антиаритмици од III класа, како што се амјодарон и хинидин.

Истовремена примена на лерканидипин-хидрохлорид со индукторите на ензимот CYP3A4, како што се антиконвулзивите (на пр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, мора претпазливо да се спроведе поради можното намалување на антихипертензивниот ефект, и е потребна честа проверка на крвниот притисок.

Кога лерканидипин-хидрохлоридот е истовремено применуван со метопролол, бета блокатор, кој главно се елиминира преку црниот дроб, биорасположивоста на метопрололот не се менувала, додека биорасположивоста на лерканидипинот се намалила за 50%. Овој ефект може да биде резултат на намалениот проток на крвта низ црниот дроб предизвикана од бета-блокаторите, па може да се појави и при примена на други лекови од оваа група. Поради тоа, лерканидипинот може безбедно да се применува заедно со блокаторите на бета-адренергичките рецептори, но може да биде неопходно прилагодување на дозата. Интеракционата студија со флуоксетин (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), спроведена на доброволци постари од 65 ± 7 години (средна вредност $\pm$ SD), покажала дека не постојат клинички релевантни промени во фармакокинетиката на лерканидипинот.

Истовремена примена на 800 мг. циметидин дневно, не предизвикала значајни промени во нивото на лерканидипин во плазмата, но неопходна е претпазливост при примена на поголеми дози, со оглед на тоа што биорасположивоста и хипотензивниот ефект на лерканидипинот може да се зголемат.

Истовремена примена на 20 mg. лерканидипин кај пациенти на хронична терапија со (бета-метилдигоксин не покажала фармакокинетски интеракции. Кај здрави доброволци третирани со дигоксин, после 20 мг лерканидипин даден на празен stomak, утврдено е просечно зголемување на C_{max} дигоксинот за 33%, но вредностите на AUC и реналниот клиренс не покажале значајни промени. Пациентите кај кои истовремено се применувал дигоксин мора да бидат под внимателен клинички мониторинг поради можната појава на знаци на токсичност на дигоксинот.

При повеќекратна примена на лерканидипин хидрохлорид во доза и од 20 мг. со симвастатин 20 мг, вредностите на AUC на лерканидипин не биле сигнификантно променети, додека вредностите на симвастатин биле зголемени за 56%, а на неговиот активен метаболит (бета-хидроксис киселина за 28% Малку е веројатно дека овие промени се клинички значајни. Не се очекуваат интеракции кога лерканидипинот се применува

наутро, а симвастатинот навечер, како што е препорачана употребата на овој лек.

Кај здрави доброволци, 20 мг. лерканидипин даден на гладно не ја променил фармакокинетиката на варфаринот.

Лерканидипин-хидрохлоридот безбедно е применуван со диуретици и АСЕинхибитори.

Алкохол треба да се избегнува, со оглед дека може да ги потенцира вазодилаторните ефекти на антихипертензивните лекови (види 4.4).

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Податоците за лерканидипин не покажуваат тератогени ефекти кај стаорци и зајаци, а не се регистрирани промени ниту во репродуктивната способност кај животните. Сепак, со оглед на тоа дека нема клинички искуства со примена на лерканидипин во текот на бременоста и во периодот на доење, а имајќи во предвид дека со другите дихидропиридински соединенија е регистриран тератоген ефект кај животните, лерканидипин хидрохлорид не треба да се применува во текот на бременоста или кај жени со репродуктивен потенцијал, освен во случаи на користење на ефективна контрацепција. Со оглед на големата липофилност на лерканидипинот, може да се очекува дистрибуција во мајчиното млеко. Поради тоа, лекот не треба да се применува кај доилки..

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Клиничките искуства со лерканидипин покажуваат дека малку е веројатно намалувањето на способноста на пациентот за возење или ракување со машини. Сепак, неопходна е претпазливост затоа што може да се појави вртоглавица, астенија, умор и ретко сомноленција.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Кај околу 1,8% од третираниите пациенти се регистрирани несакани дејства. Наведената табела ја покажува инциденцата на несаканите дејства на лекот, -кај кои каузалната поврзаност со примената на лекот е оценета најмала можна, а се групирани според класификацијата на WHO-ART Body System и рангирани спрема фреквенцијата на јавување (помалку често, ретко).

Како што е прикажано во табелата, најчести несакани дејства регистрирани во контролираните клинички студии се: главоболка, вртоглавица, периферен едем, тахикардија, палпитација, црвенило на лицето, а од кои се регистрирани кај помалку од 1% од пациентите.

Пореметувања на кожата и аднекси на кожата.	Ретко ($> 1/10\ 000$ $< 1/1000$)	Осип
Пореметувања на мускулно-костениот систем.	Ретко ($> 1/10\ 000$ $< 1/1000$)	Миалгија
Пореметувања на централниот и периферниот нервен систем	Повремено ($> 1/1000 < 1/100$)	Главоболка, вртоглавица
Психијатријски	Ретко ($> 1/10\ 000$)	

пореметувања	< 1/1000)	Сомноленција
Пореметувања на гастроинтестиналниот систем	Ретко (> 1/10 000 < 1/1000)	Мачнина, диспепсија, дијареја, абдоминални болки, повраќање.
Општи, кардиоваскуларни пореметувања.	Повремено (> 1/1000 < 1/100)	Периферен едем
Мио-ендо перикардијални и валвуларни пореметувања.	Ретко (> 1/10000 < 1/1000)	Ангина пекторис
Пореметување на срцевата фреквенција	Повремено (> 1/1000 < 1/100)	Тахикардија, палпитации
Васкуларни (екстракардијални) пореметувања	Повремено (> 1/1000 < 1/100)	Црвенило на лицето
Пореметувања на уринарниот систем	Ретко (> 1/10000 < 1/1000)	Полиурија
Општи пореметувања на телото во целина	Ретко (> 1/10000 < 1/1000)	Астенија и умор

Од постмаркетиншките искуства, како спонтани несакани дејства многу ретко се пријавувани (<1/10000): гингивална хипертрофија, реверзибилен пораст на вредноста на хепаталните трансаминази во серумот, хипотензија, зачестено мокрење и болки во градите.

Поедини дихидропиридини можат ретко да доведат до прекардијална болка или ангина пекторис. Многу ретко, кај пациенти со веќе постоечка ангина пекторис можат да се јават зголемена фреквенција, продолжено траење или интензивирање на нападите. Во изолирани случаи може да дојде и до акутен инфаркт на миокардот.

Лерканидипинот нема несакани дејства на нивото на шеќерите и липидите во серумот.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Од постмаркетиншкото искуство, пријавени се два случаи на предозирање (со 150 мг и со 280 мг лерканидипин, ингестирани при обид на суицид). Кај првиот пациент се развила поспаност и е третиран со леважа на желудникот. Кај вториот пациент се развил кардиоген шок, со тешка исхемија на миокардот и благо ренално оштетување, и е третиран со големи дози на катехоламини, фуросемид, дигиталис и парентерални плазма експандери.

Двата случаја завршиле без последици.

Како кај другите дихидропиридини, предозирањето може да предизвика прекумерна периферна вазодилатација со значајна хипотензија и рефлексна тахикардија. Во случај на тешка хипотензија, брадикардија и губиток на свеста, кардиоваскуларната поддршка може да биде од корист, со интравенска примена на атропин кај брадикардија.

Во поглед на пролонгирано фармаколошко дејство на лерканидипинот, неопходен е мониторинг на кардиоваскуларниот статус од најмалку 24 часа кај пациентите кои се предозирани. Не постојат информации за значењето на дијализата. Со оглед дека лекот е исклучително липофилен, најверојатно

плазматските нивоа не се индикатор на траењето на периодот на ризик и дијализата може да биде неефикасна.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Селективен блокатор на калциумовите канали со претежно васкуларно дејство.

АТСкод: C08CA13

Лерканидипинот е калциумов антагонист од групата на дихидропиридини кој го инхибира трансмембранскиот инфлукс на калциумот во срцевите и мазните мускулни клетки. Механизмот на неговото антихипертензивно дејство се базира на директниот релаксаторен ефект на мазните мускули на крвните садови, што го снижува вкупниот периферен отпор. Без оглед на кратката фармакокинетика, односно краткиот полуживот на елиминација, лерканидипинот остварува продолжена антихипертензивна активност, поради тоа што има висок мембрански партиционен коефициент и нема негативно инотропно дејство благодарение на високата васкуларна селективност. Со оглед дека вазодилатацијата индуцирана од лерканидипин-хидрохлоридот постепено се постигнува, акутната хипотензија со рефлексна тахикардија ретко се јавува кај хипертензивните пациенти.

Како и кај други асиметрични 1,4-дихидропиридини, антихипертензивната активност на лерканидипинот воглавно се остварува преку (S)-енантиомерот.

Како додаток на клиничките студии спроведени со цел потврда на тераписките индикации, спроведена е мала неконтролирана, рандомизирана студија на пациенти со тешка хипертензија {средна вредност $\pm$ SD: дијастолен притисок $1.4,5 \pm 3.7$ mmHg}, која покажала дека крвниот притисок се нормализирал кај 40% од 25 пациенти со доза од 20 мг. еднаш дневно и кај 56% од 25 пациенти со доза од 10 мг. лерканидипин-хидрохлорид два пати на ден. Во двојно слепа, рандомизирана, плацебо контролирана студија кај пациенти со изолирана систолна хипертензија, лерканидипин-хидрохлорид бил ефикасен во намалувањето на систолниот притисок со просечна почетна вредност од $172,6 \pm 5,6$ mmHg на $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Лерканидипинот комплетно се ресорбира после перорална примена на 10 мг. и 20 мг. лерканидипин-хидрохлорид, а максималните концентрации во плазмата од $3,30 \text{ ng/mL} \pm 2,09 \text{ SD}$ и $7,66 \text{ ng/mL} \pm 5,90 \text{ SD}$ се постигнуваат 1,5 односно 3 часа после дозирањето.

Двата енантиомери на лерканидипинот покажуваат сличен профил на плазматско ниво: времето до постигнување на максимална концентрација е исто, а максималната концентрација во плазмата и вредностите на AUC се просечно за 1,2 пати повисоки кај (S)-енантиомерот, а полувремето на елиминација на овие два енантиомера е во суштина исто. *In vivo* интерконверзија на енантиомерот не е регистрирана.

Поради високиот метаболизам при првоиот премин низ црниот дроб, апсолутната биорасположивост на лерканидипинот после перорална примена

кај пациенти во присуство на храна е околу 10%, а редуцирана е на 1/3 кога се применува кај здрави доброволци на гладно.

Пероралната биорасположивост на лерканидипинот се зголемува за 4 пати кога лерканидипин-хидрохлоридот се применува во рок од 2 часа после високо масен оброк. Поради тоа, лерканидипин-хидрохлорид треба да се зема пред оброк.

Дистрибуцијата од плазмата во ткивата и органите е брза и екстензивна.

Степенот на врзување на лерканидипинот за серумските протеини достигнува 98%. Со оглед на тоа дека нивото на протеините во плазмата е редуциран кај пациенти со тешка ренална или хепатална дисфункција, слободната фракција на овој лек може да биде зголемена.

Лерканидипин-хидрохлоридот брзо се метаболизира преку CYP3A4; непроменет лек не е пронајден во урината или во фецесот. Претежно се конвертира во неактивни метаболити и околу 50% од внесената доза се излучува преку урината.

In vitro експериментите на хумани хепатални микросоми покажале дека лерканидипинот манифестира извесен степен на инхибиција на CYP3A4 и CYP2D6 при концентрации 160, односно 40 пати повисоки од оние кои се постигнуваат при максимална концентрација во плазмата после доза од 20 мг. Покрај тоа, интеракционите студии кај луѓе покажале дека лерканидипинот не го менува плазматското ниво на мидазолам, типичен супстрат на ензимот CYP3A4, ниту пак на метопролол, типичен супстрат за CYP2D6. Затоа неможе да се очекува лерканидипин-хидрохлоридот при тераписки дози да ја инхибира биотрансформацијата на лекови кои се метаболизираат ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминацијата главно се остварува преку биотрансформација.

Просечното терминално полувреме на елиминација изнесува од 8 до 10 часа, а тераписката активност трае 24 часа поради високиот степен на врзување на лекот за мембранските липиди. Не е регистрирана појава на акумулација после повторувана примена.

Оралната примена на лерканидипин-хидрохлоридот покажува дека нивото на лерканидипин во плазмата не е директно пропорционален со дозирањето (нелинеарна кинетика). После 10, 20 и 40 мг, максималната концентрација во плазмата била во однос 1:3:8, а површината под кривата на концентрација на лекот во функција за времето во однос 1:4:18, што укажува на прогресивно заситување на метаболизмот при првиот премин. Според тоа биорасположивоста расте со зголемувањето на дозата.

Кај постари пациенти и пациенти со блага до умерена ренална дисфункција или благо до умерено хепатално оштетување, фармакокинетиката на лерканидипинот покажува сличност со фармакокинетиката на лерканидипинот кај пациенти од општата популација. Пациентите со тешка ренална дисфункција или пациентите на дијализа покажуваат поголеми нивоа на лекот (за око 70%). Кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување, системската биорасположивост на лерканидипинот најверојатно се зголемува со оглед на тоа дека лекот во голема мерка се метаболизира во црниот дроб.



5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Безбедоносните фармаколошки анимални студии не покажале ефекти врз автономниот нервен систем, централниот нервен систем ниту на гастроинтестиналната функција при антихипертензивни дози.

Релевантните ефекти кои се приметени за време на долготрајните студии кај стаорци и кучиња се однесувале, директно или индиректно, на познатите ефекти на големите дози на калциумовите блокатори, претежно манифестни со претерана фармакодинамска активност.

Лерканидипинот не е генотоксичен и нема докази за карциноген ризик.

Лерканидипинот нема ефект на фертилитетот и општата репродуктивна способност кај стаорците.

Нема докази за било каков тератоген ефект кај стаорци и зајаци, меѓутоа, кај стаорците, лерканидипинот во поголеми дози индуцирал пре- и пост-имплантациони губитоци и го успорувал феталниот развој.

Лерканидипин-хидрохлоридот, кога се применува во голема доза (12 mg/kg/дневно) за време на пораѓај, индуцира дистоција.

Не е испитувана дистрибуцијата на лерканидипинот и/или неговите метаболити кај гравидните животни, ниту нивната екскреција во млекото.

Метаболитите не се посебно проучувани во токсиколошки студии.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Јадро на Таблетата:

Лактоза, монохидрат
целулоза, микрокристална
натриум-скробгликолат
повидон К 30
магнезиум-стеарат.

Филм обвивка:

Хипромелоза
талк
титан-диоксид (Е 171)
макрогол 6000.
железо-оксид (Е 172)



6.2 ИНКОМПА ТИБИЛНОСТИ

I

6.3 РОКНАТРАЕЊЕ

Три (3) години од датумот на производство.
Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во оригинално пакување, на места заштитени од светлина и влага.
ЛЕКОТДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.4 ПАКУВАЊЕ

Непровиден ПВЦ/алуминиумски блистер.
Картонска кутија со 2 блистера со по 14 филм таблети.

6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Нема посебни барања за употреба, ракување и одлагање.
Секој неупотребен производ или отпаден материјал се уништува во склад со важечките прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Glienicker Weg 125, 12489 Берлин,
Германија. По лиценца на Recordati.

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШНИЕТО ЗА ПРОМЕТ ; 15-3399/08 od 29.09.2009

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Јуни, 2009.

