

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пирамем 800 mg филмирани таблетки
Pyramem 800 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010101
Разрешение №	6614410- / 59797
Одобрение №	04-08-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg пирацетам (piracetam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надпис „Pyramem 800“ от едната страна и делителна черта от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Възрастни

- Симптоматично лечение на психоорганичен синдром със следните прояви – нарушения на паметта, нарушения на вниманието и липса на мотивация;
- Лечение на кортикален миоклонус, самостоятелно или в комбинация;
- Лечение на вертиго и свързаните с него нарушения на равновесието, с изключение на световъртеж от вазомоторен или психичен произход;
- Профилактика и ремисия на сърповидноклетъчна вазооклузивна криза.

Деца

- Лечение на дислексия в комбинация с други подходящи мерки, като говорна терапия;
- Профилактика и ремисия на сърповидноклетъчна вазооклузивна криза.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Лечение на миоклонус с кортикален произход

Началната дневна доза е 7,2 g, която се повишава с 4,8 g на всеки 3-4 дни до достигане на максимална дневна доза от 24 g, разделена в 2 или 3 приема. Лечението с другите антимиоклонични лекарствени продукти трябва да се запази в същите дози. В зависимост от постигнатия клиничен резултат, при възможност, дозата на други такива лекарствени продукти трябва да бъде понижена.

Веднъж започнало, лечението с пирацетам трябва да продължи толкова дълго, колкото персистира първоначалното церебрално заболяване. При пациенти с остър епизод, спонтанна еволюция може да се появи с течение на времето, поради което на всеки 6 месеца трябва да се правят опити за понижаване на дозата или прекратяване на лечението. Това трябва да се извършва чрез понижаване на дозата на пирацетам с 1,2 g на всеки два дни (на всеки три или



четири дни в случай на синдром на Ланс-Адамс, с цел да се предотврати възможността за внезапен рецидив или възобновяване на пристъпите).

Симптоматично лечение на психоорганичен синдром

Препоръчителната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделена на 2 или 3 приема.

Лечение на вертиго

Препоръчителната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделена на 2 или 3 приема.

Профилактика и ремисия на сърповидноклетъчна вазооклузивна криза

Препоръчителна дневна доза за профилактика - 160 mg/kg перорално, разделена на четири приема.

Препоръчителна дневна доза за ремисия - 300 mg/kg интравенозно, разделена на четири приема.

Дневна доза по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием може да доведе до подновяване на кризата.

Педиатрична популация

Лечение на дислексия в комбинация с говорна терапия

При деца на възраст от 8 години и при юноши препоръчителната дневна доза е 3,2 g, разделена на два приема.

За профилактика и ремисия на сърповидноклетъчна вазооклузивна криза

Препоръчителната дневна доза за профилактика е 160 mg/kg перорално.

Препоръчителната дневна доза за ремисия е 300 mg/kg интравенозно.

Дневна доза, по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием може да доведе до подновяване на кризата.

Пирацетам може да се прилага при деца над 3 години, страдащи от сърповидноклетъчна анемия в препоръчителни дневни дози (в mg/kg). Пирацетам е прилаган при ограничен брой деца на възраст от 1 до 3 години.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция се препоръчва адаптиране на дозата (вж. по-надолу Пациенти с бъбречни нарушения). Продължителното лечение при пациенти в старческа възраст изисква периодичен контрол на креатининовия клирънс с оглед адаптиране на дозата при необходимост.

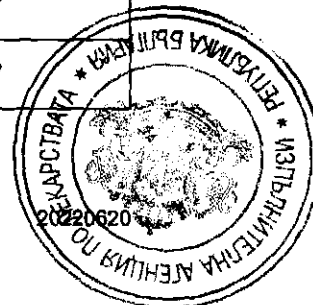
Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. За адаптиране на дозата трябва да се използва приложената таблица, като е необходимо първоначално да се определи креатининовият клирънс (CL_{Cr}) на пациента в ml/min.

Креатининовият клирънс (CL_{Cr}) в ml/min може да се определи от стойностите на серумния креатинин (mg/dl), като се използва следната формула.

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (в kg)}}{72 \times \text{серумния креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 85 \text{ за жените})$$

Група	Креатининов клирънс	Доза и честота на приложение
Норма	≥ 80 ml/min	Обичайна дневна доза, разделена на 2 до 4 приема
Лека	50 – 79 ml/min	2/3 от обичайната дневна доза, разделена на 2 или 3 приема
Умерена	30 – 49 ml/min	1/3 от обичайната дневна доза, разделена на 2 приема



Тежка	< 30 ml/min	1/6 от обичайната дневна доза, приложена еднократно
Терминален стадий на бъбречна недостатъчност	-	Противопоказано

Чернодробно увреждане

При пациенти само с чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. Коригиране на дозата се препоръчва при пациенти, които имат комбинирано чернодробно и бъбречно увреждане (вж. по-горе Пациенти с бъбречно увреждане).

Начин на приложение

Пирацетам трябва да се прилага перорално и може да се приема със или без храна. Таблетката (ите) трябва да се поглъща(т) с течност. Препоръчва се дневната доза да се приема на два до четири приема.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към пирацетам, други пиролидонови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пирацетам е противопоказан при пациенти с церебрална хеморагия.
- Пирацетам е противопоказан при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.
- Пирацетам не трябва да се използва при пациенти, страдащи от хорей на Хънтингтон.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху агрегацията на тромбоцитите

Поради влиянието на пирацетам върху агрегацията на тромбоцитите (вж. точка 5.1) се препоръчва повишено внимание при пациенти с тежки хеморагии, при пациенти с риск от кървене (като например гастроинтестинална язва), пациенти с нарушения в кръвосъсирването, пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт, пациенти след големи хирургични интервенции, включително дентална хирургия, както и пациенти, които приемат антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, включително ниски дози ацетилсалицилова киселина.

Бъбречна недостатъчност

Пирацетам се елиминира чрез бъбреците, поради което се изисква повишено внимание в случай на бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

При продължително лечение на пациенти в старческа възраст се изисква редовно оценяване на креатининовия клирънс с цел адаптиране на дозата при необходимост (вж. точка 4.2).

Прекъсване на лечението

При пациенти с миоклонус трябва да се избягва рязко прекъсване на лечението, тъй като това може да предизвика внезапно влошаване на заболяването или възобновяване на пристъпите.

Сърповидноклетъчна анемия

При пациенти със сърповидноклетъчна анемия приложението на дневна доза по-ниска от 160 mg/kg може да провокира подновяване на кризата.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Потенциалът за лекарствени взаимодействия, водещ до промени във фармакокинетиката на пирацетам се очаква да бъде слаб, тъй като приблизително 90% от дозата на пирацетам се отделя в урината като непроменено лекарство.



In vitro, пирацетам не инхибира човешките чернодробни цитохром Р450 изоензими CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 4A9/11 в концентрации от 142, 426 и 1422 µg/ml. В дози от 1 422 mg/ml е наблюдаван минимален инхибиращ ефект върху CYP 2A6 (21%) и 3A4/5 (11%). Въпреки това, Ki стойностите за инхибиране на тези две CYP изоформи вероятно значимо надвишават 1 422 µg/ml. Ето защо, метаболитно взаимодействие на пирацетам с други лекарства е малко вероятно.

Тиреоидни хормони

При едновременен прием на пирацетам с тиреоиден екстракт (T₃ + T₄) се съобщава за поява на обърканост, раздразнителност и смущения в съня.

Аценокумарол

В публикувано единично-сляпо проучване при пациенти с тежка хронична венозна тромбоза, пирацетам, приложен в доза 9,6 g/дневно, не променя дозите на аценокумарол, необходими, за да се достигне INR 2,5-3,5, но в сравнение с ефекта на аценокумарол, приложен самостоятелно при прибавянето на пирацетам в доза 9,6 g/дневно значително се понижават агрегацията на тромбоцитите, освобождаването на бета-тромбоглобулин, стойностите на фибриногена и факторите на Вилебранд (VIII: C; VIII: vW: Ag; VIII: vW: RCo) и намалява вискозитета на цялата кръв и плазмата.

Антиепилептични лекарства

Пирацетам, приложен в дневна доза 20 g в продължение на 4 седмици не оказва влияние върху максималните и равновесните плазмени концентрации на антиепилептичните лекарства (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон и валпроева киселина) при пациенти с епилепсия, приемащи постоянни дози.

Алкохол

Едновременното приложение на алкохол не оказва ефект върху серумните концентрации на пирацетам, както и стойностите на алкохол не се променят след прилагане на пирацетам в доза 1,6 g перорално.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни за употреба на пирацетам при бременни жени. Проучвания върху животни не показват директен или индиректен увреждащ ефект върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Пирацетам преминава през плацентарната бариера. Стойностите при новороденото са приблизително 70% до 90% от тези, установени при майката.

Пирацетам не трябва да се прилага по време на бременност, освен при абсолютна необходимост, когато ползата надвишава риска и клиничното състояние на бременната майка изисква лечение с пирацетам.

Кърмене

Пирацетам се екскретира в кърмата при хора, поради което не трябва да се използва в периода на кърмене или кърменето трябва да бъде прекратено докато се провежда лечение с пирацетам. Трябва да се реши дали да се прекрати кърменето или да се преустанови лечението с пирацетам, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето или ползата от терапията за жената.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежеланите събития, наблюдавани с лекарството, могат да оказват влияние върху способността за шофиране и работата с машини, и това трябва да се има предвид.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Наличните данни за безопасност са получени от двойно-слепи плацебо-контролирани клинични или фармакоклинични проучвания (взети от UCB Documentation Data Bank, юни 1997 г.), които включват повече от 3 000 пациенти приемали пираретам, независимо от показанията, лекарствената форма, дневната доза или популационните характеристики.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани по време на клиничните проучвания и от постмаркетинговия период са класифицирани по системно-органи класове и по честота. Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Данните от постмаркетинговия опит са недостатъчни, за да се подкрепи изчислената честота в третираната популация.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: хеморагични нарушения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактични реакции, свръхчувствителност

Психични нарушения

Чести: нервност

Нечести: депресия

С неизвестна честота: възбуда, тревожност, обърканост, халюцинации.

Нарушения на нервната система

Чести: хиперкинезия

Нечести: сомнолентност

С неизвестна честота: атаксия, нарушено равновесие, влошаване на епилепсията, главоболие, инсомния

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: вертиго

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: болка в областта на корема, болка в горната част на корема, диария, гадене, повръщане

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: ангионевротичен оток, дерматит, пруритус, уртикария

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

Изследвания

Чести: повишаване на теллото

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



4.9. Предозиране

Симптоми

Не са наблюдавани допълнителни нежелани лекарствени реакции, конкретно свързани с предозиране на пирацетам.

Най-значимото предозиране с пирацетам е наблюдавано след перорален прием на 75 g. Кървавата диария с болки в областта на корема най-вероятно е била свързана с изключително високата доза сорбитол, съдържаща се в използваната лекарствена форма.

Мерки при предозиране

При остро, значимо предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашен лаваж или предизвикване на повръщане. Няма специфичен антидот за предозиране с пирацетам.

Лечението на предозирането е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефективността на отделяне на пирацетам при диализа е 50 до 60%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други психостимуланти и ноотропни средства, АТС код: N06BX03

Активното вещество пирацетам е пиридон (2-оксо-1-пиридин-ацетамид), циклично производно на гама-аминомаслената киселина (GABA).

Пирацетам е ноотропно средство, което стимулира когнитивните процеси като способността за изучаване, паметта, вниманието и умствената работоспособност, без да оказва седативен и психостимулиращ ефект. Наличните данни предполагат, че основния механизъм на действие на пирацетам не е нито клетъчен, нито органоспецифичен. Пирацетам се свързва физически, в зависимост от дозата, с полярната глава на фосфолипидната мембрана, като предизвиква възстановяване на ламеларната структура на мембраната, характеризиращо се с образуване на подвижен лекарство-фосфолипиден комплекс. Това вероятно обяснява подобряването на мембранната устойчивост, възможността на мембраните и трансмембранны протеини да поддържат и възстановяват триизмерната структура, или да проявяват техния ефект.

Пирацетам има невронален и васкуларен ефект.

Невронален ефект

Доказано е, че пирацетам променя скоростта на разпространението на възбудните процеси в мозъка, подобрява неврометаболизма.

На ниво неврони пирацетам подобрява невротрансмисията по различни пътища, предимно чрез постсинаптично моделиране на рецепторната плътност и активност. При животни и хора функциите, включени в познавателните процеси, като обучение, памет, внимание и съзнание са подобрени, както при нормалните индивиди, така и при състояния на недостатъчност, без проява на седативни и психостимулиращи ефекти. Пирацетам запазва и възстановява познавателните способности при животни и хора след различни увреждания на главния мозък, като хипоксия, интоксикация и електроконвулсивна терапия. При хипоксия той предпазва от увреждане мозъчната функция и дейност, оценено посредством енцефалография (ЕЕГ) и психометрични изследвания.

При недостатъчност на кръвоснабдяването или остра церебрална исхемия при болни с деменция пирацетам увеличава мозъчното потребление на кислород и глюкоза. Намалена изразения вестибуларен нистагъм.



Васкуларен ефект

Пирацетам въздейства на микроциркулацията в мозъка за сметка на подобряване на реологичните свойства на кръвта, като не оказва съдоразширяващо действие.

Пирацетам проявява своя хемореологичен ефект върху тромбоцитите, еритроцитите и стената на съдовете чрез увеличаване на пластичността на еритроцитите и чрез намаляване на тромбоцитната агрегация, еритроцитната адхезия към стените на съдовете и капилярния вазоспазм.

- Ефекти върху еритроцитите

При пациенти със сърповидно-клетъчна анемия пирацетам подобрява пластичността на еритроцитната мембрана, намалява вискозитета на кръвта и предпазва от образуване на формации.

- Ефекти върху тромбоцитите

Пирацетам потиска агрегацията на активирани тромбоцити. В открито проучване върху здрави доброволци и пациенти с феномена на Рейно, повишаването на дозата на пирацетам до 12 g се свързва с дозозависимо намаление на функцията на тромбоцитите в сравнение със стойностите преди лечението (тест за агрегацията, индуцирана от аденозиндифосфат (ADP), колаген, епинефрин и освобождаването на бета-тромбоглобулина (бета-TG)), без значителна промяна в броя на тромбоцитите. В тези проучвания пирацетам удължава времето на кървене.

- Ефекти върху кръвоносните съдове

В проучвания върху животни пирацетам инхибира вазоспазма и противодейства на ефекта на множество спазмогенни вещества. Той не притежава вазодилатиращо действие и не предизвиква феномен на „отнемане“, не намалява и не увеличава кръвотока, не притежава хипотензивен ефект. При здрави доброволци пирацетам намалява адхезията на еритроцитите към ендотела и оказва пряк стимулиращ ефект върху синтеза на простациклините в здравия ендотел.

- Ефекти върху факторите на съсирването

При здрави доброволци, в сравнение със стойностите преди лечението, пирацетам в дози до 9,6 g намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrand (VIII:C; VIII R:AG; VIII R:vW (RCF)) с 30 до 40%, намалява плазмения вискозитет и удължава времето на кървене. Друго проучване при здрави доброволци не показва статистически значима разлика между пирацетам и плацебо по отношение на ефектите му върху параметрите на хемостазата и времето на кървене.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пирацетам се абсорбира бързо и пълно след перорален прием. Бионаличността му е около 100%. Максималните плазмени концентрации се достигат средно 1 час след прием на перорална доза от 2 g и са със стойности от порядъка на 40-60 $\mu\text{g/ml}$. След единична доза от 3,2 g и многократно приложение три пъти дневно на доза от 3,2 g плазмените концентрации са съответно 84 $\mu\text{g/ml}$ и 115 $\mu\text{g/ml}$. Постоянни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след приема.

Храната не оказва ефект върху степента на резорбция, но намалява плазмените концентрации със 17% и увеличава времето за тяхното достигане (t_{max}) до 1,5 часа след приема.

Разпределение

Пирацетам не се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е приблизително 0,6 l/kg. Разпределя се във всички тъкани и органи, с изключение на мастната тъкан, прониква през хематоенцефалната и плацентарна бариери, и през мембраните на отделни еритроцити. Избирателно се натрупва в кората на главния мозък, предимно в челния, теменния и тилевия дял, в малкия мозък и базалните ганглии. В цереброспиналната течност t_{max} се достига около 5 часа след приема, а времето на полуживот е около 8,5 часа..

Биотрансформация

Пирацетам не се метаболизира в организма. Липсата на метаболизъм обяснява удълженото плазмено време на полуживот при пациенти с анурия и високото му съдържание в урината.



Елиминирање

Екскретира се в непроменен вид с урината. Плазменият полуживот на пирацетам е около 5 часа, както след интравенозно, така и след перорално приложение. Общият телесен клирънс е 80-90 ml/min. Тридесет часа след приема се излъчва през бъбреците в около 80-100% от приложената доза. При бъбречна недостатъчност плазменият полуживот се удължава. Отделя се чрез гломерулна филтрация.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на пирацетам има линеен характер в дозовия диапазон 0,8–12 g, която не зависи от времето и е с ниска интраиндивидуална вариабилност за широкия диапазон. Това е в съответствие с високата премеабилитет, високата разтворимост и минималния метаболизъм на пирацетам.

Пол

В проучване за биеквивалентност при доза от 2,4 g C_{max} и AUC са приблизително 30% по-високи при жени ($n=6$), в сравнение с мъжете ($n=6$). Въпреки това стойностите на клирънса в зависимост от телесното тегло са сравними.

Раса

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за расови различия. Кръстосано сравняване при проучване, включващо представители на бялата и азиатската раса показва, че фармакокинетиката на пирацетам е сравнима при двете раси. Тъй като елиминирането на пирацетам се извършва предимно чрез бъбреците, а между представителите на отделните раси не съществуват значими различия по отношение на креатининовия клирънс не се очакват фармакокинетични различия, дължащи се на расата.

Специални популации пациенти

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст времето на полуживот е удължено, което е свързано с намалената бъбречна функция при тази група пациенти (вж. точка 4.2 Дозировка).

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца.

Бъбречно увреждане

Клирънсът на пирацетам корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на дозата в зависимост от креатининовия клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 Дозировка). При пациенти с анурия с терминален стадий на бъбречна недостатъчност времето на полуживот на пирацетам е удължено до 59 часа. По време на обичайната 4-часова диализна процедура фракционно се отделят 50 до 60% от пирацетам.

Чернодробно увреждане

Не е проучено влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на пирацетам. Тъй като 80 до 100% от приетата доза се отделя чрез урината в непроменен вид, не се очаква значителен ефект върху екскрецията на пирацетам при чернодробно увреждане.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че пирацетам има нисък токсичен потенциал.

Остра токсичност

Дози до 5 000 mg/kg, приложени при бели мишки и плъхове не водят до токсични ефекти при перорално, интрамускулно и интравенозно приложение. При проучвания с единична перорална доза от 10 g/kg при мишки, плъхове и кучета не се наблюдава необратима токсичност.



Токсичност при многократно приложение

Многократното приложение на пирацетам в дози от 300 до 500 mg/kg т.м. на бели плъхове и кучета не води до промяна в поведението, биохимичните показатели и до морфологични изменения в органите на опитните животни. След многократно перорално приложение на дози от 4,8 g/kg/ден при мишки и на дози до 2,4 g/kg/ден не е установена специфична органна токсичност. Леки стомашно-чревни нарушения (повръщане, промяна в консистенцията на изпражненията, повишена консумация на вода) са наблюдавани при перорално приемане на пирацетам от кучета в продължение на 1 година след повишаване на дозата от 1 до 10 g/kg/ден. При интравенозно приложение на дози до 1 g/kg/ден за 4-5 седмици на плъхове и кучета не се наблюдава токсичност.

Ембриотоксичност и тератогенност

Няма данни за ембриотоксично и тератогенно действие.

Мутагенен потенциал

Няма данни за мутагенно и карциногенно действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Слещък на помощните вещества

Кросповидон
Магнезиев стеарат
Филмово покритие
Съполимер на метакриловата киселина и етилакрилат (1:1)
Талк
Титанов диоксид
Макрогол 6000
Макрогол 400
Полисорбат 80

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери по 10 или 20 филмирани таблетки.
Опаковки, съдържащи 10, 20 или 90 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20010101

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

Дата на първо разрешаване: 09.01.1978 г.
Дата на последно подновяване: 28.07.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

