

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

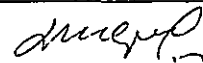
LEUCOVORIN 10, 30, 50
/Leucovorin 10, 30, 50/

Инжекционен разтвор на Calcium folinate 5 H₂O

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-6092/11.10.02г

624/16.07.2002



2. СЪСТАВ

Една ампула с 1 ml инжекционен разтвор съдържа: активна съставка 12,7 mg Calcium folinate 5 H₂O, еквивалентен на 10 mg Folinic acid.

Една ампула с 3 ml инжекционен разтвор съдържа: активна съставка 38,1 mg Calcium folinate 5 H₂O, еквивалентен на 30 mg Folinic acid.

Една ампула с 5 ml инжекционен разтвор съдържа: активна съставка 63,5 mg Calcium folinate 5 H₂O, еквивалентен на 50 mg Folinic acid.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА И ПРИЛОЖЕНИЕ

Инжекционният разтвор на Leucovorin е стерилен и е показан за интравенозно или интрамускулно приложение. Във всяка доза има 0,004 мЕq калций на 1 mg Leucovorin.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Leucovorin е показан за интензивна протективна терапия (RESCUE) след терапия с високи дози methotrexate. Leucovorin се прилага за намаляване токсичността и купиране на ефекта от забавеното елиминиране на methotrexate или предозиране на антагонисти на фолиевата киселина.

Leucovorin е показан за лечение на мегалобластни анемии, причинени от дефицит на фолиева киселина, когато не се препоръчва терапия с перорални форми.

Leucovorin е показан за палиативно лечение на пациенти с авансирал колоректален карцином - в тези случаи той се прилага в комбинирана терапия с 5-Fluorouracil (Leucovorin потенцира действието на 5-Fluorouracil). Двата медикамента не бива да се прилагат в една и съща инфузия поради опасност от възникване на преципитат.

4.2 Дозирание и начин на приложение

Авансирал колоректален карцином: Препоръчват се следните схеми:



1. Бавно интравенозно инжектиране на Leucovorin 200 mg/m^2 телесна повърхност в продължение на не по-малко от 3 минути, последвано от 370 mg/m^2 5-Fluorouracil интравенозно.
2. Leucovorin 20 mg/m^2 телесна повърхност интравенозно, последвано от 425 mg/m^2 5-Fluorouracil интравенозно.

Терапията се повтаря всеки ден в продължение на 5 дни. Този пет дневен терапевтичен курс може да бъде повтарян двукратно на четири седмици (28 дни), след което на 4-5 седмици (28 - 35 дни) - това позволява да се постигне възстановяване на пациента от предишното дозиране (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки: Лабораторни тестове).

При всеки следващ курс дозата на 5-Fluorouracil се коригира съобразно поносимостта на пациента към предишния терапевтичен курс. Дневната доза 5-Fluorouracil се редуцира с 20% при пациенти, при които е отбелязана умерена хематологична или гастроинтестинална токсичност в предходния курс и с 30% при пациенти с тежка токсичност (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки: Лабораторни тестове). При пациенти без оплаквания дозата на 5-Fluorouracil може да се увеличи с 10%. Leucovorin не се дозира съобразно токсичността.

Преценявани са различни други дози и схеми за комбинирана терапия на пациенти с авансирал колоректален карцином с Leucovorin/ 5-Fluorouracil. Някои от тях също могат да бъдат ефикасни при лечението на това заболяване. Въпреки това, необходимо е клинично потвърждение на безопасността и ефекта от тези алтернативни схеми.

Leucovorin RESCUE след високи дози methotrexate

Препоръките за Leucovorin RESCUE са изградени въз основа на резултатите, получени с $12\text{-}15 \text{ g/m}^2$ methotrexate, прилаган във венозна инфузия за не по-малко от 4 часа (вж. "Информация за специалист", приложена в опаковката на methotrexate).

Leucovorin RESCUE в доза 15 mg (приблизително 10 mg/m^2 телесна повърхност) на всеки 6 часа в общо 10 дози се започва 24 часа след началото на инфузия с methotrexate. В случай на гастроинтестинална токсичност, гадене или повръщане Leucovorin трябва да се прилага парентерално. Да не се прилага интратекално.

Нивата на серумния креатинин и methotrexate се изследват най-малко веднъж дневно. Приемът на Leucovorin, хидратирането и алкализацията на урината (pH 7,0 или повече) продължава до момента на постигане нива на methotrexate под $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ (0,05 микромола). Дозирането на Leucovorin трябва да се съобрази със следните препоръки:

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОЗИРАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ НА LEUCOVORIN



Клинично състояние	Лабораторни данни	Дози на Leucovorin и продължителност
Нормална елиминация на methotrexate	Серумно ниво на methotrexate около 10 микромола на 24 час след приложението, 1 микромол на 48 час и под 0,2 микромола на 72 час.	15 mg перорално, интрамускулно или интравенозно на 6 часа до 60 часа (10 дози започващи на 24 час след началото на инфузията с methotrexate).
Забавена късна елиминация на methotrexate	Серумно ниво на methotrexate, оставащо около 0,2 микромола на 72 час и над 0,05 микромола на 96 час.	Продължава се с 15 mg перорално, интрамускулно или интравенозно на 6 часа до ниво на methotrexate под 0,05 микромола.
Забавена ранна елиминация на methotrexate или данни за остро бъбречно увреждане	Серумно ниво на methotrexate от 50 или повече микромола на 24 час, или 5 или повече микромола на 48 час; ИЛИ 100% или повече нарастване на нивото на серумния креатинин на 24 час след приложението на methotrexate (например нарастване от 0,5 mg/dl до ниво от 1 mg/dl или повече)	150 mg интравенозно за 3 часа до ниво на methotrexate под 1 микромол, след което по 15 mg интравенозно на 3 часа до ниво на methotrexate под 0,05 микромола.

Пациенти, при които ранното елиминиране на methotrexate се забавя, вероятно ще развият обратима бъбречна недостатъчност. При тези пациенти е необходимо едновременно с подходящо дозирана терапия с Leucovorin да се прилага и постоянно хидратиране и алкализация на урината, внимателно проследяване на алкално-киселинното равновесие до спадане на серумните нива на methotrexate под 0,05 микромола и възстановяване на бъбречните функции.

При някои пациенти елиминирането на methotrexate или бъбречните функции са увредени в степен, по-малка от посочената в таблицата. Тези нарушения могат да бъдат свързани или не с клинично изявена токсичност. Ако се наблюдава клинично изявена токсичност, Leucovorin RESCUE продължава още 24 часа (общо 14 дози за 84 часа) в следващ терапевтичен курс. При клинично изявена токсичност и променени лабораторни показатели винаги трябва да се има предвид и възможността пациентът да приема лекарства, които влияят върху елиминирането на methotrexate или се свързват с плазмените протеини.

Нарушено елиминиране на methotrexate или непредвидено свръхдозироване
Leucovorin се прилага възможно най-скоро след възникнало по невнимание свръхдозироване или в рамките на 24 часа при забавена екскреция (вж.



Специални предупреждения и предпазни мерки). Препоръчителната доза е 10 mg/m^2 телесна повърхност Leucovorin през 6 часа интравенозно, интрамускулно или перорално до спадане на нивото на methotrexate в серума под 10^{-8} M . Leucovorin се прилага парентерално при болни с гастроинтестинални проблеми, гадене или повръщане. Leucovorin не се препоръчва за интратекално приложение.

Нивата на серумния креатинин и methotrexate се определят на 24 часа. Ако за 24 часа серумният креатинин се е увеличил с 50% от изходната стойност, а methotrexate е повече от $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ на 24-ия час или повече от 9×10^{-7} на 48-ия час, дозата на Leucovorin трябва да се увеличи до 100 mg/m^2 интравенозно на всеки 3 часа до спадане нивото на methotrexate под 10^{-8} M .

Успоредно с това се назначава хидратираща терапия (3 L/ден) и алкализация на урината с натриев бикарбонат. pH на урината трябва да се поддържа на 7,0 или повече.

Мегалобластна анемия, причинена от недостиг на фолиева киселина: Не повече от 1 mg дневно. Липсват доказателства за по-добра резултатност на по-високи дози. В допълнение към това, загубата на фолиева киселина с урината показва логаритмична зависимост, ако приложеното количество надхвърля 1 mg.

Деца: вж. Лекарствени взаимодействия

4.3 Противопоказания

Leucovorin не се препоръчва при пернициозна анемия и други мегалобластни анемии, възникнали поради недостиг на витамин B₁₂. Дори при хематологична ремисия неврологичната симптоматика ще се задълбочи.

Бременност: вж. Бременност и кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки

Специални предупреждения:

При предозиране на антагонисти на фолиева киселина терапията с Leucovorin трябва да започне при първа възможност. Колкото по-продължителен е интервала между приложението на антифолати (напр. methotrexate) и приложението на Leucovorin RESCUE, толкова по-малка е противопоставящата ефективност. Leucovorin не се прилага интратекално.

При оптимизиране на дозата и продължителността на лечение с Leucovorin определено значение има проследяването на серумните концентрации на methotrexate. Забавената екскреция на methotrexate може да се дължи на натрупване в т.нар. трети пространства (асцит, плеврален излив и др.), бъбречна недостатъчност или неадекватна хидратация. При подобни случаи по-високи дози Leucovorin или удължаване курса на лечение са оправдани. Дозите, надвишаващи препоръчителните за перорална употреба, се назначават интравенозно.



Наличието на калций в инжекционния разтвор на Leucovorin налага венозната апликация да не надвишава 160 mg/min (16 ml инжекционен разтвор с концентрация 10 mg/ml за минута).

Leucovorin потенцира токсичността на 5-Fluorouracil. Ако са назначени и двата медикамента за палиативно лечение на колоректален карцином, дозата на 5-Fluorouracil трябва да бъде по-малка от обичайната. Въпреки че усложненията, наблюдавани при пациенти лекувани с комбинирана терапия 5-Fluorouracil и Leucovorin са подобни на тези при монотерапия с 5-Fluorouracil, може да се каже, че гастроинтестиналните проблеми (особено стоматит и диария) се наблюдават по-често при пациенти на комбинирана терапия и протичат по-тежко и по-продължително. В първото контролирано клинично проучване на Mayo/NCCTG 7% от пациентите, лекувани с монотерапия 5-Fluorouracil или комбинирана терапия 5-Fluorouracil и 200 mg Leucovorin/m² телесна повърхност, са хоспитализирани по повод токсичност (най-често гастроинтестинална) и 20% от пациентите, лекувани с 5-Fluorouracil и 20 mg Leucovorin/m² телесна повърхност. Второто Mayo/NCCTG проучване върху зависимостта доза - токсичност също показва, че пациентите, лекувани с малки дози 5-Fluorouracil/Leucovorin по-често се хоспитализират по повод токсичност в сравнение с пациентите, лекувани с високи дози - съответно 11% и 3%. При пациенти с изявиени симптоми на гастроинтестинална токсичност, независимо от нейната тежест, не се препоръчва комбинирана терапия 5-Fluorouracil/Leucovorin до пълното изчезване на симптомите. С подчертано внимание до пълно овладяване на проблема трябва да се наблюдават пациенти с диария поради възможността от бързо клинично влошаване и летален изход. Допълнително клинично проучване с по-високи седмични дози 5-Fluorouracil и Leucovorin показва повишен риск от тежка гастроинтестинална токсичност при възрастни и пациенти с кахексия.

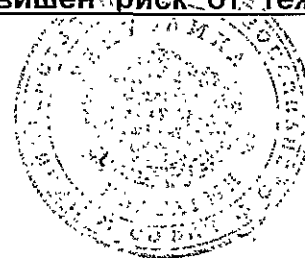
Малко са докладваните случаи на припадъци и синкоп при болни, лекувани с Leucovorin - обикновено те се наблюдават при пациенти с метастази в ЦНС, при съпътстваща терапия с флуопиримидин или наличие на други предразполагащи фактори. Въпреки това не е установена зависимост.

Предпазни мерки:

Общи

Парентералното приложение на Leucovorin се предпочита при болни с повръщане или невъзможност за абсорбция на медикамента. Leucovorin не повлиява нехематологичната токсичност на methotrexate, например нефротоксичността, причинена от преципитацията на препарата и/или неговия метаболит в бъбреците.

Leucovorin потенцира токсичността на fluorouracil - следователно комбинираното лечение Leucovorin/5-Fluorouracil при авансирал колоректален карцином трябва да се води от лекар с опит в антиметаболитната химиотерапия. Особено внимание се отделя на възрастни или пациенти с кахексия поради повишен риск от тежка токсичност.



Лабораторни тестове

Нивата на серумния креатинин и methotrexate на пациенти, лекувани последователно с methotrexate и Leucovorin, включително при предозирване или нарушено елиминирване на methotrexate, се определят на всеки 24 часа. Дозата на Leucovorin се съобразява в съответствие с получените резултати. Преди всеки курс на лечение на пациенти, подложени на комбинирана химиотерапия с Leucovorin и 5-Fluorouracil, се изисква пълна кръвна картина с диференциално броене и тромбоцити. При първите два курса изследването се прави всяка седмица, а в последствие веднъж на цикъл в периода на очакван надир на белите кръвни клетки (БКК). Електролитите и чернодробни функции се изследват преди всеки от първите три цикъла, а след това през един цикъл. Модификациите на дозите 5-Fluorouracil се съобразяват с най-значимите усложнения:

Диария и/или стоматит	БКК/ mm^3 Надир	Тромбоцити/ mm^3 Надир	Доза 5-FU
Умерена	1,000-1,900	25 - 75,000	намалява с 20%
Тежка	<1,000	<25,000	намалява с 30%

Ако не се наблюдава токсичност, дозата на 5-Fluorouracil може да бъде увеличена с 10%.

Терапията се отлага до постигане на 4,000 бели кръвни клетки/ mm^3 и 130,000 тромбоцити/ mm^3 . Ако до две седмици кръвните клетки не достигнат тези нива, както и в случай, че се наблюдава нарастване на туморната маса, лечението се преустановява.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Прилагана във високи дози, фолиевата киселина може да противодейства на антиепилептичния ефект на phenobarbital, pfenytoin и primidon, както и да увеличи честотата на припадъците при чувствителни деца.

Предварителни проучвания при хора и животни показват, че малки количества системно прилаган Leucovorin навлиза в церебро-спиналната течност предимно като 5-methyltetrahydrofolate и при хора остава 1-3 степени по-ниско от обичайната концентрация на methotrexate, приложен интратекално. Независимо от това, високи дози Leucovorin могат да намалят ефекта от интратекалното приложение на methotrexate.

Leucovorin потенцира токсичността на 5-Fluorouracil (вж. Предупреждения).

4.6 Бременност и кърмене

Редица проучвания, проведени върху зайци и плъхове с дози, най-малко 50 пъти по-високи от използваните при хора, не показват тератогенно действие на Leucovorin. Няма подходящи и достатъчно контролирани проучвания при бременни жени. Като се има предвид, че резултатите, получени при опити върху животни не винаги са показателни за ефекта при хора, Leucovorin може да се прилага при бременни само при изрична необходимост.



Няма данни относно екскрецията на този медикамент в кърмата. Да се използва с повишено внимание при жени, които кърмят.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не се съобщава.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В отделни случаи се съобщава за алергична свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и уртикария при пациенти, лекувани както с таблетни, така и с парентерални форми на Leucovorin. До момента липсват съобщения за други нежелани ефекти.

В комбинирана терапия с 5-Fluorouracil, Leucovorin потенцира неговата токсичност. Най-честите прояви са стоматит, диария и левкопения, която може да се окаже доза-лимитиращ фактор. При пациенти с диария може да се наблюдава бързо клинично влошаване с летален изход. Дадената таблица обобщава по-значимите нежелани ефекти, наблюдавани при 316 пациенти, лекувани с комбинирана терапия Leucovorin/5-Fluorouracil в сравнение с 70 пациента, лекувани само с 5-Fluorouracil по повод авансирал колоректален карцином. Данните са взети от Mayo/NCCTG мултицентрично проспективно проучване върху ефективността и безопасността на комбинираните схеми на лечение.

ПАЦИЕНТИ, ЛЕКУВАНИ С LEUCOVORIN/ FLUOROURACIL
ПО ПОВОД АВАНСИРАЛ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ,
КОИТО СЪОБЩАВАТ ЗА НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ИЛИ СА ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПОРАДИ
ВЪЗНИКНАЛА ТОКСИЧНОСТ

	ВД LV/5-FU (n=155)		НД LV/5-FU (n=161)		Монотерапия с 5-FU (n=70)	
	Разл. (%)	Степен 3+ (%)	Разл. (%)	Степен 3+ (%)	Разл. (%)	Степен 3+ (%)
Леукопения	69	14	83	23	93	48
Тромбоцитопения	8	2	8	1	18	3
Инфекция	8	1	3	1	7	2
Гадене	74	10	80	9	60	6
Повръщане	46	8	44	9	40	7
Диария	66	18	67	14	43	11
Стоматит	75	27	84	29	59	16
Запек	3	0	4	0	1	-
Летаргия/Умора	13	3	12	2	6	3
Алоpecia	42	5	43	6	37	7
Дерматит	21	2	25	1	13	-
Анорексия	14	1	22	4	14	-
Хоспитализирани поради токсичност		5%		15%		7%

ВД LV= висока доза Leucovorin - 200 mg/m² телесна повърхност,
НД LV = ниска доза Leucovorin - 20 mg/m² телесна повърхност.



Разл.= процент пациенти с различна по степен токсичност;
Степен 3+= процент пациенти със степен 3 или повече токсичност.

4.9 Предозиране

Прекалено високи количества Leucovorin могат да сведат до минимум химиотерапевтичния ефект на антагонистите на фолиевата киселина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: АТС код V 03 AB

Leucovorin е един от активните химични деривати на фолиевата киселина. Използва се като антидот на лекарства - антагонисти на фолиевата киселина. Познат е още като фолинова киселина, цитрофорум фактор или 5-формил-5,6,7,8-тетрахидрофолиева киселина.

5.1 Фармакодинамични особености

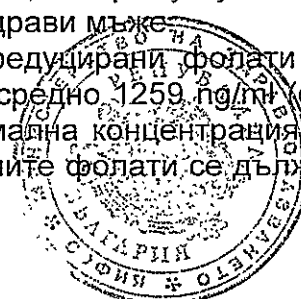
Leucovorin представлява смес от диастероизомерите на 5-формилския дериват на тетраhydroфолиевата киселина (ТНФ). Биологична активност притежава (-)-/-изомер, познат като Цитроворум фактор или (-)-фолинова киселина. За да участва в реакции, изискващи наличие на "едновъглеродни" фолати, не е необходимо Leucovorin да бъде редуциран от ензима дихидрофолатредуктаза. /-Leucovorin//5-формил-ТНФ се метаболизира бързо (през 5,10-метенил-ТНФ и после 5,10-метилен-ТНФ) до /-5-метил-ТНФ. От своя страна /-5-метил-ТНФ може да бъде метаболизиран обратно до 5,10-метилен-ТНФ, който се превръща в 5-метил-ТНФ с помощта на необратима, ензимно катализирана редукция, в която като кофактори участват FADH₂ и NADPH.

Приложението на Leucovorin може да повлияе върху терапевтичните и токсичните ефекти на антагонистите на фолиевата киселина - например methotrexate, които потискат дихидрофолатредуктазата.

От друга страна, Leucovorin може да засили терапевтичните и токсичните ефекти на флуоропиримидините, използвани в химиотерапията, какъвто е 5-Fluorouracil. Едновременното приложение на 5-Fluorouracil и Leucovorin не променя плазмената фармакокинетика на 5-Fluorouracil. Той се метаболизира до флуордеоксиуридилова киселина, която се свързва и потиска ензима тимидилатсинтаза (участва в репарацията и репликацията на ДНК). Leucovorin лесно се превръща в друг редуциран фолат - 5,10-метилен-ТНФ, който стабилизира връзката на флуордеоксиуридилова киселина с тимидилатсинтазата и следователно улеснява инхибирането на този ензим.

5.2 Фармакокинетични особености

Фармакокинетиката на Leucovorin след интравенозно, интрамускулно и перорално приложение на доза 25 mg е проучена при здрави мъже. След интравенозно приложение общото количество редуцирани фолати в серума (проба с Lactobacillus casei) достига максимум средно 1259 ng/ml (от 897 до 1625). Средното време за достигане на максимална концентрация е 10 минути. Това първоначално покачване на редуцираните фолати се дължи



на съединението 5-формил-ТНФ (проба със *Streptococcus faecalis*), което достига до 1206 ng/ml за 10 минути. Следва рязко снижение, което съвпада с появата на активния метаболит 5-метил-ТНФ. Максималната концентрация на 5-метил-ТНФ е 258 ng/ml и се отчита на 1,3 часа. Времето на полуживот на редуцираните фолати е 6,2 часа. Областта под кривата, изразяваща зависимостта на концентрацията от времето (AUC) за *l*-Leucovorin, *d*-Leucovorin и 5-метил-ТНФ е съответно $28,4 \pm 3,5$; 956 ± 97 и 129 ± 12 (mg. min/l \pm S.E.). Резултатите са идентични и при по-голяма доза *d,l*-Leucovorin (200 mg/m^2 телесна повърхност). Концентрациите на *d*-изомерите в плазмата многократно надвишават тези на *l*-изомерите.

След интрамускулно приложение максималното общото количество редуцирани фолати в серума е 436 ng/ml (от 240 до 725) и се постига за 52 минути. Както и при интравенозна апликация, първоначалното покачване се дължи на изходното съединение. Максималната концентрация на 5-формил-ТНФ е 360 ng/ml и се отчита на 28-та минута. Нивото на метаболита 5-метил-ТНФ се увеличава значително с времето и след 1,5 часа представлява 50% от общите фолати. Максималната концентрация на 5-метил-ТНФ е 226 ng/ml на 2,8 час. Времето на полуживот на редуцираните фолати е 6,2 часа. Няма статистически достоверна разлика между интрамускулното и интравенозното приложение в AUC за редуцираните фолати, 5-формил-ТНФ или 5-метил-ТНФ.

След перорален прием на Leucovorin, разтворен с ароматен елексир, средната максимална концентрация на общото количество редуцирани фолати в серума е 393 ng/ml (от 160 до 550). Средното време за достигане на максимална концентрация е 2,3 часа, а времето на полуживот – 5,7 часа. В чревната лигавица Leucovorin се превръща в 5-метил-ТНФ, чиято средна максимална концентрация - 367 ng/ml се отчита на 2,4 час. Максималното ниво на изходното съединение е 51 ng/ml на 1.2 часа. AUC на общото количество редуцирани фолати след орален прием на 25 mg Leucovorin представлява 25% от AUC след интравенозно приложение.

След перорален прием Leucovorin бързо се абсорбира. При доза 25 mg почти 100% от *l*-изомерите и само 20% от *d*-изомерите се абсорбират. Абсорбцията намалява при орален прием на дози над 25 mg. Измерената бионаличност на Leucovorin е 97% при 25 mg, 75% при 50 mg и 37% при 100 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

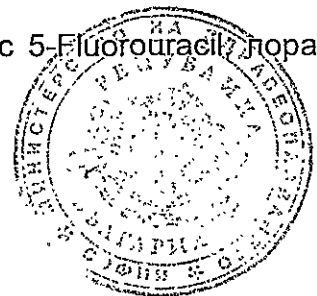
6.1 Помощни вещества

Натриев хлорид, натриев хидроксид за регулиране на рН, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Leucovorin не трябва да се смесва в една инфузия с 5-Fluorouracil поради възможност да възникне преципитация.

6.3 Срок на годност



Две години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура от +2°C до +8°C.

Да не се излага на светлина.

6.5 Данни за опаковката

Стъклени кехлибарени ампули, хидролитичен клас I или стъклени флакони за инжекция, хидролитичен клас I и флакони за инфузия.

Leucovorin 10

Calcium folinate 5H₂O : 1 ампула с 1 ml инжекционен разтвор.

Leucovorin 30

Calcium folinate 5H₂O: 1 ампула с 3 ml инжекционен разтвор.

Leucovorin 50

Calcium folinate 5H₂O: 1 или 5 ампули с 5 ml инжекционен разтвор.

6.6 Указания за употреба

Преди употреба медикаментите за парентерално приложение трябва да се огледат внимателно за наличие на частички или промяна в цвета на разтвора.

6.7 Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Wyeth Lederle Pharma GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Vienna

Име и адрес на производителя:

Haupt Pharma GmbH, Wolfratshausen, Germany

7. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-358/ 27.12.1996

8. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ/РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

