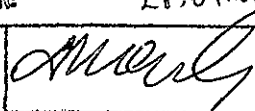


Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Concor COR
Конкор КОР

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-12888 - 11-12888 разрешение за употреба № 28.04.06	
694/11.04.06	

2. Качествен и количествен състав

Concor COR 2.5 mg: Всяка таблетка съдържа 2.5 mg bisoprolol fumarate (2:1)
Concor COR 5 mg: Всяка таблетка съдържа 5 mg bisoprolol fumarate (2:1)
Concor COR 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg bisoprolol fumarate (2:1)

За помощни вещества виж т. 6.1

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

Concor COR 2.5 mg: бели филмирани таблетки, с форма на сърце и делителна черта

Concor COR 5 mg: светло жълти филмирани таблетки, с форма на сърце и делителна черта

Concor COR 10 mg: светло оранжеви филмирани таблетки, с форма на сърце и делителна черта

4. Клинични данни

4.1 Показания

За лечение на стабилна умерена до тежка хронична сърдечна недостатъчност с намалена систолична вентрикуларна функция (фракция на изтласкване $\leq 35\%$, след ехокардиография) в комбинация с ACE инхибитори и диуретици или при необходимост със сърдечни гликозиди (за допълнителна информация виж т. 5.1)

4.2 Дозировка и начин на употреба

Препаратът се прилага при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, без прояви на остра недостатъчност през последните шест седмици и при постоянно основно лечение през последните две седмици. Терапията се провежда с оптимална доза ACE инхибитор (или друг вазодилататор в случай на непоносимост към ACE инхибитори) и диуретици или при необходимост със сърдечни гликозиди, преди приложението на bisoprolol.

Препоръчва се лекуващият лекар да има съответния опит в терапията на хронична сърдечна недостатъчност.

Предупреждение: Лечението на стабилна сърдечна недостатъчност с bisoprolol трябва да започне с титрационна фаза, описана по-долу.



Лечението с bisoprolol трябва да започне с постепенно увеличаване на дозата в следната последователност:

- 1.25 mg веднъж дневно в продължение на една седмица, при добра поносимост се увеличава на
- 2.5 mg веднъж дневно за още една седмица, при добра поносимост се увеличава на
- 3.75 mg веднъж дневно за още една седмица, при добра поносимост се увеличава на
- 5 mg веднъж дневно през следващите 4 седмици, при добра поносимост се увеличава на
- 7.5 mg веднъж дневно през следващите 4 седмици, при добра поносимост се увеличава на
- 10 mg веднъж дневно за поддържаща терапия.

След започване на терапията с 1.25 mg, пациентите трябва да се наблюдават в течение на около 4 часа (особено кръвно налягане, пулс, нарушения на проводимостта, признаци за влошаване на сърдечната недостатъчност).

Максималната препоръчана еднократна дневна доза е 10 mg.

Появата на нежелани лекарствени реакции може да възпрепятства лечението на всички пациенти с максимално препоръчаната доза. Ако е необходимо, достигнатата доза може постепенно да се намали. При нужда, лечението може да се прекрати и да се възобнови ако е уместно. При непоносимост или влошаване на сърдечната недостатъчност по време на титрирането, се препоръчва първо намаляване дозата на bisoprolol или ако е нужно, незабавно да се преустанови (при остра хипотензия, влошаване на сърдечната недостатъчност с остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV блок).

По принцип лечението с bisoprolol е продължителна терапия.

Не се препоръчва лечението с bisoprolol да се спира внезапно, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. При необходимост от преустановяване на лечението, дозата трябва постепенно да се намалява като всяка седмица се намалява наполовина.

Bisoprolol таблетки трябва да се вземат сутрин и може да се приемат с храна. Могат да се преглъщат с малко течност, но не трябва да се сдъвкват.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност

Няма информация за фармакокинетиката на bisoprolol при пациенти с сърдечна недостатъчност и нарушена бъбречна или чернодробна функция. Повишаването на дозата в тези случаи изисква допълнително внимание.



Пациенти в напреднала възраст

Не се изисква адаптиране на дозата.

Деца

Няма педиатричен опит с bisoprolol, затова неговата употреба при деца не може да се препоръча.

4.3 Противопоказания

Bisoprolol е противопоказан при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност в случай на:

- обострена сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност, изискващи i.v. инотропна терапия;
- кардиогенен шок;
- AV блок от втора или трета степен (без пейсмейкър);
- синдром на болния синусов възел;
- синоатриален блок;
- брадикардия с по-малко от 60 удара/мин преди започване на терапията;
- хипотензия (систолично кръвно налягане по-ниско от 100 mm Hg);
- тежка бронхиална астма или хронична обструктивна белодробна болест;
- късни стадии на периферно артериално оклузивно заболяване и синдром на Рейно;
- нелекуван феохромоцитом (вж. т.4.4);
- метаболитна ацидоза;
- свръхчувствителност към bisoprolol или някое от помощните вещества.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Bisoprolol трябва да се прилага с внимание при:

- бронхоспазъм (бронхиална астма, обструктивни заболявания на дихателните пътища);
- захарен диабет, показващ големи вариации на нивата на кръвната захар; симптомите на хипогликемия може да се маскират;
- стриктно постене;
- по време на десенсибилизираща терапия;
- AV блок от първа степен;
- Ангина на Prinzmetal;
- Периферно артериално оклузивно заболяване (може да се случи засилване на оплакванията, особено в началото на терапията);
- обща анестезия.

При пациенти подложени на обща анестезия, бета-блокадата намалява случаите на аритмия и миокардна исхемия по време на индукция и интубиране, както и в постоперативния период. Засега се препоръчва поддържащата бета-блокада да бъде продължена перидоперативно. Анестезиологът трябва да бъде добре запознат с бета-блокадата, поради възможни взаимодействия с други лекарствени средства,



водещи до брадиаритмии, намаляване на рефлекторната тахикардия и понижената рефлекторна способност за компенсация на кръвозагубата. Ако е необходимо преустановяване на бета-блокиращата терапия преди хирургичната интервенция, това трябва да стане постепенно и да приключи 48 часа преди анестезията.

Няма терапевтичен опит за лечение на сърдечна недостатъчност с bisoprolol при пациенти със следните заболявания и състояния:

- сърдечна недостатъчност клас II по класификацията на NYHA (New York Heart Association);
- инсулинозависим захарен диабет (тип I);
- нарушена бъбречна функция (серумен креатинин $\geq 300 \mu\text{mol/l}$);
- нарушена чернодробна функция;
- пациенти над 80 годишна възраст;
- рестриктивна кардиомиопатия;
- вродено сърдечно заболяване;
- хемодинамично значимо органично заболяване на сърдечните клапи;
- инфаркт на миокарда през последните 3 месеца.

Комбинацията на bisoprolol с калциеви антагонисти от групата на верапамил и дилтиазем, с антиаритмични лекарствени средства клас I и с антихипертензивни препарати с централно действие, по принцип не се препоръчва, за подробности виж т. 4.5.

При бронхиална астма или друга хронична обструктивна белодробна болест, едновременно трябва да се прилага и бронходилатираща терапия. Понякога, при пациенти с астма, може да се появи повишение на резистентността на дихателните пътища, което може да наложи увеличаване дозата на β_2 -стимулаторите.

Както и другите β -блокери, bisoprolol може да повиши както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин не винаги дава очаквания терапевтичен ефект.

Пациенти с псориазис или анамнеза за псориазис трябва да приемат β -блокери (напр. bisoprolol), само след внимателна преценка на ползата и риска.

При пациенти с феохромоцитом bisoprolol се прилага само след алфа-рецепторна блокада.

На фона на лечението с bisoprolol, симптомите на тиреотоксикоза може да се маскират.

При стартиране на терапия с bisoprolol е необходимо редовно наблюдение. За дозировка и начин на приложение виж т. 4.2.

Прекратяването на терапията с bisoprolol не трябва да се прави внезапно, освен ако не е ясно показано. За допълнителна информация виж т. 4.2.



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Непрепоръчителни комбинации

Калциеви антагонисти като верапамил и в по-малка степен дилтиазем: негативно влияние на контрактилността и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти с лечение с β -блокери, може да доведе до тежка хипотензия и атриовентрикуларен блок.

Клас I антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): възможно е засилване на ефекта върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост и увеличаване на негативния инотропен ефект.

Централно действащи антихипертензивни лекарствени средства като клонидин и др. (напр. метилдопа, моксонодин, рилменидин): едновременната употреба на централно действащи антихипертензивни лекарствени средства могат да влошат сърдечната недостатъчност чрез намаляване на централния симпатиков тонус (намаляване на сърдечната честота и дебит, вазодилатация). Внезапно спиране, особено ако е преди преустановяване на бета-блокера, може да увеличи риска от "rebound хипертония".

Комбинации, които трябва да се използват с внимание

Калциеви антагонисти, от дихидропиридинов тип, като фелодипин и амлодипин: Едновременната употреба може да повиши риска от хипотензия, възможно е и увеличаване на риска от допълнително влошаване систолната функция на сърцето при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Клас III антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон): може да се засили ефекта върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост.

Топикални β -блокери (напр. капки за очи за лечение на глаукома), могат да засилят системния ефект на bisoprolol.

Парасимпатикомиметици: Едновременната употреба може да увеличи времето на атрио-вентрикуларната проводимост, както и риска от брадикардия.

Инсулин и орални антидиабетни лекарствени средства: Засилване ефекта на намаляване на кръвната захар. Блокадата на β -адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

Анестетици: Намаляване на рефлекторната тахикардия и повишаване на риска от хипотензия (за допълнителна информация относно обща анестезия виж и т.4.4).

Дигиталисови гликозиди: Намаляване на сърдечната честота, увеличение на времето на атрио-вентрикуларната проводимост.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (NSAIDs): могат да намалят хипотензивния ефект на bisoprolol.

β -симпатомиметици (напр. изопреналин, добутамин): Комбинирането им с bisoprolol може да намали ефекта и на двете лекарствени средства.

Симпатомиметиците, които активират както β - така и α -адренорецепторите (напр. норадреналин, адреналин): Комбинирането им с bisoprolol може да



демаскира повлияното от α -адренорецепторите вазоконстрикторно действие на тези агенти, водещо до увеличение на кръвното налягане и изостряне на claudicatio intermittens. Счита се, че такива взаимодействия са по-вероятни с неселективни β -блокери.

Едновременна употреба с антихипертензивни средства, както и с други препарати с хипотензивен потенциал (напр. трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да увеличи риска от хипотензия.

Комбинации, които трябва да се обмислят

Мефлокин: повишен риск от брадикардия.

MAO инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори): засилен хипотензивен ефект на β -блокери, но също така и риск от хипертонична криза.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Bisoprolol има фармакологични действия, които могат да предизвикат увреждащи ефекти върху бременността и/или върху плода/новороденото.

По принцип, β -адренорецепторните блокери намаляват плацентната перфузия, която може да се свърже със забавяне на растежа, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежеланите лекарствени реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако лечението с β -адренорецепторни блокери е необходимо, за предпочитане са β_1 -селективните адренорецепторни блокери.

Bisoprolol не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е крайно необходимо. Ако лечението с bisoprolol се счита за необходимо, трябва да се наблюдават маточноплацентния кръвоток и растежа на плода. В случай на увреждащи ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва стриктно да се наблюдават. Симптоми на хипогликемия и брадикардия, по принцип, се очакват през първите три дена.

Кърмене:

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в кърмата. Затова кърменето не е препоръчително по време на приложението на bisoprolol.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При проучване с пациенти с исхемична болест на сърцето bisoprolol не влошава способността за шофиране. Въпреки това, поради индивидуалните разлики на реакциите към лекарствения продукт, способността за шофиране на превозно средство и работа с машини може да се влоши. Това трябва да се има предвид, особено при започване на терапията и при промяна на лечението, както и при употреба на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данни от клинични проучвания



На таблицата са показани случаи на нежелани лекарствени реакции, отчетени както при плацебо, така и при третираната с bisoprolol група от проучването CIBIS II. Независимо от причинната връзка са включени всички нежелани лекарствени реакции.

Всеки пациент е преброен само веднъж за всяка нежелана лекарствена реакция, появила се в поне 5% от изследваната група.

Предпочитан термин СЗО	Плацебо (n=1321)		Bisoprolol (n=1328)	
	Пациенти с НЛР	% Пациенти с НЛР	Пациенти с НЛР	% Пациенти с НЛР
Сърдечна недостатъчност	301	22.8	244	18.4
Диспнеа	224	17.0	183	13.8
Виене на свят	126	9.5	177	13.3
Кардиомиопатия	132	10.0	141	10.6
Брадикардия	60	4.5	202	15.2
Хипотензия	96	7.3	152	11.4
Тахикардия	144	10.9	79	5.9
Умора	94	7.1	123	9.3
Вирусна инфекция	75	5.7	86	6.5
Пневмония	69	5.2	65	4.9

НЛР = нежелани лекарствени реакции

Пост-маркетингови данни

Резултати от пост-маркетинговия опит с bisoprolol:

Чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), не много чести ($\geq 0.1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$), много редки ($< 0.01\%$), единични случаи.

Нарушения на сърдечната дейност:

Не много чести: брадикардия, нарушения на AV-проводимостта, влошаване на сърдечната недостатъчност.

Нарушения на слуха:

Редки: Намаляване на слуха

Зрителни нарушения:

Редки: намалено слъзотечение (да се има предвид при пациенти, използващи лещи).

Много редки: конюнктивит.

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: гадене, повръщане, диария, констипация

Общи нарушения:

Не много чести: мускулна слабост и крампи

Нарушения на чернодробна и жлъчна функция:

Редки: увеличени чернодробни ензими (ALAT, ASAT), хепатит

Нарушения в метаболизма и храненето:



Редки: увеличени триглицериди

Нарушения на нервната система:

Чести: изморяване*, умора*, замаяване*, главоболие*

Не много чести: нарушения на съня, депресия

Редки: кошмари, халюцинации.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Редки: нарушения на потентността.

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения:

Не много чести: : бронхоспазм при пациенти с бронхиална астма или анамнеза за хронична обструктивна белодробна болест.

Редки: алергичен ринит.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

Редки: реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив)

Много редки: β -блокери може да провокират или да влошат псориазис или да индуцират подобен на псориазис обрив, алопеция.

Съдови нарушения:

Чести: усещане за студ или изтръпване на крайниците

Не много чести: ортостатична хипотония

*Тези симптоми се появяват особено в началото на лечението. Те са по принцип леки и често изчезват до 1-2 седмици.

4.9 Предозиране

При предозиране (напр. дневна доза от 15 mg вместо 7.5 mg) са наблюдавани трета степен AV-блок, брадикардия и замаяване. Най-честите признаци, очаквани при предозиране с β -блокери, са брадикардия, хипотензия, бронхоспазм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. Досега са съобщени няколко случая на предозиране с bisoprolol (максимум: 2000 mg) при пациенти с хипертония и/или сърдечно-съдово заболяване; всички пациенти са се възстановили. Има широки индивидуални различия в чувствителността към единична висока доза bisoprolol и вероятно пациентите със сърдечна недостатъчност са много чувствителни. Затова при тези пациенти лечението задължително трябва да започне с постепенно увеличаване на дозата, съгласно схемата, посочена в т. 4.2.

В случай на предозиране, терапията с bisoprolol трябва да се спре и да се проведе поддържащо и симптоматично лечение. Ограничените данни предполагат, че bisoprolol не се отстранява чрез диализа. Базирайки се на очакваните фармакологични действия и препоръки за другите β -блокери, трябва да се имат предвид следните общи мерки, когато това е клинично обосновано.



Брадикардия: интравенозно приложение на атропин. Ако отговорът е неадекватен, може предпазливо да се даде изопреналин или друго средство с позитивни хронотропни свойства. При някои обстоятелства може да е необходимо трансвенозно въвеждане на пейсмейкър.

Хипотензия: приложение на интравенозни течности и вазопресори. Интравенозен глюкагон може да е от полза.

AV- блок (втора и трета степен): пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани и лекувани с изопреналин инфузия или въвеждане на трансвенозен сърдечен пейсмейкър.

Остро влошаване на сърдечната недостатъчност: i.v. приложение на диуретици, инотропни средства, вазодилатиращи средства.

Бронхоспазъм: приложение на бронходилататорна терапия като изопреналин, β_2 -симпатикомиметични лекарствени продукти и/или аминофилин.

Хипогликемия: i.v. приложение на глюкоза.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: β -блокери, селективен
АТС код: C07AB07

Bisoprolol е високо β_1 -селективен адренорецепторен блокиращ агент, лишен от вътрешна симпатомиметична активност и на свързаната с нея мембраностабилизираща активност. Той показва само слаб афинитет към β_2 -рецепторите на гладките мускули на бронхите и съдовете, както и на β_2 -рецепторите на метаболитната регулация. Затова, по принцип, не се очаква bisoprolol да влияе на дихателната резистентност и β_2 -медираните метаболитни ефекти. Бета₁-селективността на bisoprolol е извън терапевтичните дозови граници.

Общо 2 647 пациенти бяха включени в проучването CIBIS II. 83% (n=2 202) бяха от клас III на NYHA, а 17% (n=445) – от клас IV на NYHA. Те имаха стабилна симптоматична систолна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване $\leq 35\%$, на база ехокардиография). Общата смъртност беше намалена от 17.3% до 11.8% (относително намаление от 34%). Бяха отчетени намаление на внезапната смъртност (3.6% спрямо 6.3%, относително намаление 44%) и намален брой на случаите със сърдечна недостатъчност, изискващи хоспитализация (12% срещу 17.6%, относително намаление 36%). Наблюдавано е и значително подобрение на функционалния статус според класификацията на NYHA. В началото на терапията и по време на титрирането на bisoprolol са отчетени случаи на хоспитализация поради поява на брадикардия (0.53%), хипотензия (0.23%) и остра декомпенсация (4.97%), но те не са по-чести отколкото в плацебо групата (0%, 0.3% и 6.74%). Броят на фаталните и инвалидизиращи удари



по време на цялото изследване са 20 в групата с bisoprolol и 15 в плацебо групата.

Bisoprolol вече се прилага за лечение на хипертония и стенокардия.

При остро приложение при пациенти със сърдечно-съдово заболяване без хронична сърдечна недостатъчност, bisoprolol намалява сърдечната честота и ударния обем, вследствие на което намаляват сърдечния дебит и кислородната консумация. При хронично приложение, първоначално увеличената периферна резистентност, намалява.

5.2 Фармакокинетични свойства

Bisoprolol се абсорбира и има биологична наличност около 90% след орално приложение. Свързването на bisoprolol с плазмените протеини е около 30%. Обемът на разпределение е 3.5 l/kg. Тоталният клирънс е приблизително 15 l/kg. 10-12 часовия плазмен полуживот, води до 24-часова ефикасност след еднократна дневна доза.

Bisoprolol се елиминира от организма по два пътя. 50% се трансформират в неактивни метаболити в черния дроб, които след това се екскретират чрез бъбреците. Останалите 50% се отделят от бъбреците в непроменена форма. Тъй като елиминирането се извършва през бъбреците и черния дроб в еднаква степен, не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност и бъбречни или чернодробни нарушения, не е изучена.

Bisoprolol има линейна, възрастово-независима кинетика.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (III стадий по NYHA) плазмените нива на bisoprolol са по-високи и периодът на полуживот е удължен в сравнение със здрави доброволци. Максималната плазмена концентрация в стабилно състояние е 64 ± 21 ng/ml при дневна доза от 10 mg и периодът на полуразпад е 17 ± 5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не разкриват особена опасност за хората, основавайки се на традиционни изследвания на фармакологична безопасност, многократна дозова токсичност, генотоксичност и карциногенност. Подобно на други бета-блокери, bisoprolol във високи дози води до токсичност както при майката (намалява приемането на храна и телесното тегло), така и на ембриона/плода (увеличаване случаите на резорбция, намаляване теглото на плода, забавяне на физическото му развитие), но няма тератогенен ефект.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества



Concor COR 2.5 mg:

Таблетно ядро:

Silica, colloidal anhydrous	1.500 mg
Magnesium stearate	1.500 mg
Crospovidone	5.500 mg
Cellulose, microcrystalline	10.000 mg
Maize starch	15.000 mg
Calcium hydrogen phosphate anhydrous	134.000 mg

Филм-покритие:

Dimeticone 100	0.110 mg
Macrogol 400	0.530 mg
Titanium dioxide E171	1.220 mg
Hypromellose 2910/15	2.200 mg

Concor COR 5 mg:

Таблетно ядро:

Silica, colloidal anhydrous	1.500 mg
Magnesium stearate	1.500 mg
Crospovidone	5.500 mg
Cellulose, microcrystalline	10.000 mg
Maize starch	14.500 mg
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	132.000 mg

Филм-покритие:

Iron oxide yellow (E172)	0.020 mg
Dimeticone 100	0.110 mg
Macrogol 400	0.530 mg
Titanium dioxide (E171)	0.970 mg
Hypromellose 2910/15	2.200mg

Concor COR 10 mg:

Таблетно ядро:

Silica, colloidal anhydrous	1.500 mg
Magnesium stearate	1.500 mg
Crospovidone	5.500 mg
Cellulose, microcrystalline	10.000 mg
Maize starch	14.000 mg
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	127.500 mg

Филм-покритие:

Iron oxide yellow (E172)	0.120 mg
Iron oxide red (E172)	0.002 mg
Dimeticone 100	0.220 mg
Macrogol 400	0.530 mg
Titanium dioxide (E171)	0.850 mg
Hypromellose 2910/15	2.200mg



6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

Concor COR 2.5 mg - 3 години
Concor COR 5 mg и 10 mg – 5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Concor COR 2.5 mg:
Да се съхранява до 25°C.

Concor COR 5 mg и 10 mg:
Да се съхранява до 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Al/PVC блистери, х 10 бр. табл. в блистер

Опаковка по 30, 50 и 100 бр. табл.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt, Germany

8. Дата на последна редакция:

15 май 2005 г.

