

03.07.2002

Фармацевтичен производител:

ALIUD PHARMA

**Verapamil AL**

Верапамил АЛ

**Кратка характеристика на продукта Verapamil AL**

**SPC**

**1. Име на лекарствения продукт**

**Verapamil AL 40**

Верапамил АЛ 40

(Филмирани таблетки по 40 mg)

**Verapamil AL 80**

Верапамил АЛ 80

(Филмирани таблетки по 80 mg)

**Verapamil AL 120**

Верапамил АЛ 120

(Филмирани таблетки по 120 mg)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към № 5811; 11-5812; 11-5813  
разрешение за употреба № 01-08-02

627/16.07.02

Изпълнен

**2. Количествен и качествен състав**

Лекарствено вещество: verapamil hydrochloride

**Verapamil AL 40 Верапамил АЛ 40**

1 филмирана таблетка съдържа 40 mg verapamil hydrochloride

**Verapamil AL 80 Верапамил АЛ 80**

1 филмирана таблетка съдържа 80 mg verapamil hydrochloride

**Verapamil AL 120 Верапамил АЛ 120**

1 филмирана таблетка съдържа 120 mg verapamil hydrochloride

**3. Лекарствена форма**

Филмирани таблетки

**4. Клинични данни**

**4.1. Показания**

**1. За профилактика и лечение на исхемична болест на сърцето:**

хронична стабилна ангина пекторис (стенокардия при физическо натоварване и психическо напрежение)

- нестабилна ангина пекторис (стенокардия и при покой)
- вазоспастична ангина пекторис (prinzmetal-ангина, вариант-ангина)



2. За профилактика и лечение на нарушения в сърдечния ритъм като пароксизмална суправентрикуларна тахикардия и за контрол на камерната честота при пациенти с предсърдно мъждене/трептене (с изключение на пациенти с WPW-синдром, виж точка "Противопоказания").
3. За лечение на хипертония.

#### **4.2. Дозировка и начин на употреба**

Дозирането на Verapamil AL се извършва индивидуално според вида и тежестта на заболяването. Многогодишни клинични изпитания са показвали, че средната доза за всички индикации е от 240 mg до 360 mg на ден.

Дневна доза от 480 mg при продължително лечение не трябва да се превишава, въпреки че едно краткотрайно увеличаване на дозата е допустимо.

При пациенти с чернодробна недостатъчност, биотрансформацията на верапамил е бавна, поради което ефектът на лекарството се увеличава или удължава в зависимост от степента на чернодробната недостатъчност. Ето защо при такива пациенти дозирането трябва да се извърши внимателно, като се започне с ниски дози (напр. 40 mg verapamil hydrochloride, 2-3 пъти дневно).

**Verapamil AL 40** Верапамил AL 40

**Verapamil AL 80** Верапамил AL 80

Възрастни и младежи с тегло над 50 кг:

*Приложението на Верапамил AL 40 е показано при пациенти, при които може да се очаква положителен резултат при ниски дози (напр. при пациенти с чернодробна недостатъчност или пациенти в напреднала възраст).*

*Верапамил AL 80 може да се използва, ако въздействието при ниско дозиране (напр. 120 mg/ден) не е било адекватно.*

*При високо дозиране (напр. 360 mg - 480 mg verapamil hydrochloride/ден) използвайте лекарствените форми с по-подходящо съдържание на лекарствено вещество.*

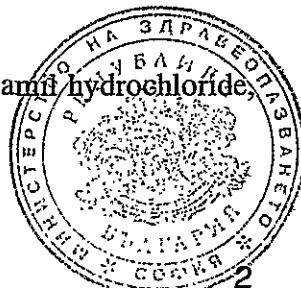
Исхемична болест на сърцето, пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене/трептене с висока камерна честота

Дневна доза: препоръчителната доза е (120 mg) - 240 mg - 480 mg verapamil hydrochloride, приети като 3-4 единични дози.

Една Verapamil AL 40 филмирана таблетка 3 - 4 пъти дневно (съответстващо на 120 mg - 160 mg/ден) или една Verapamil AL 80 филмирана таблетка 3 - 4 пъти дневно (съответстващо на 240 mg - 320 mg/ден).

Хипертония:

Дневна доза: препоръчителната доза е (120 mg) - 240 mg - 360 mg verapamil hydrochloride, приети като 3 единични дози.



Една Verapamil AL 40 филмирана таблетка 3 пъти дневно (съответстващо на 120 mg/ден) или една Verapamil AL 80 филмирана таблетка 3 пъти дневно (съответстващо на 240 mg/ден).

Деца - само при лечение на смущения в сърдечния ритъм

Деца в напредната предучилищна възраст до 6 години:

Препоръчителната доза е 80 mg - 120 mg verapamil hydrochloride на ден, приети като 2-3 единични дози.

Една Verapamil AL 40 филмирана таблетка 2-3 пъти дневно (съответстващо на 80 mg - 120 mg/ден).

Деца в училищна възраст 6 - 14 години:

Препоръчителната доза е 80 mg - 360 mg verapamil hydrochloride на ден, приети като 2-4 единични дози.

От една до две Verapamil AL 40 филмирани таблетки 2-4 пъти дневно (съответстващо на 80 mg - 320 mg/ден) до три Verapamil AL 40 филмирани таблетки 3 пъти дневно (съответстващо на 360 mg/ден).

Една Verapamil AL 80 филмирана таблетка 2-4 пъти дневно (съответстващо на 160 mg - 320 mg/ден).

**Verapamil AL 120 Верапамил АЛ 120**

При Verapamil AL 120 се използва делима на три равни части таблетка ("snap tap" технология), поради което е възможно и по-ниско дозиране. С една таблетка е възможно индивидуално дозиране за всеки пациент (между 120 mg и 360 (480) mg/ден, приети като 2-3 единични дози). При дози от 240 mg до 360 (480) mg verapamil hydrochloride /ден делимата "snap tap" таблетка позволява на пациентите да бъде предписан индивидуален режим на дозиране.

Възрастни и младежи с тегло над 50 кг:

Исхемична болест на сърцето, пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждане/трептене с висока камерна честота

Дневна доза: препоръчителната доза е (120 mg) - 240 mg - 480 mg verapamil hydrochloride, приети като 3-4 единични дози.

Една Verapamil AL 120 филмирана таблетка 3-4 пъти дневно (съответстващо на 360 mg - 480 mg/ден).

Хипертония:

Дневна доза: препоръчителната доза е (120 mg) - 240 mg - 360 mg verapamil hydrochloride, приети като 3 единични дози.

Една Verapamil AL 120 филмирана таблетка 3 пъти дневно (съответстващо на 360 mg/ден).

Деца - само при лечение на смущения в сърдечния ритъм

Деца в училищна възраст 6 - 14 години:

Препоръчителната доза е 80 mg - 360 mg verapamil hydrochloride на ден, приети като 2-4 единични дози.



**Verapamil AL 120** филмирани таблетки трябва да се използват, ако при ниски дози (напр. 160 mg/ден) лечението е неадекватно.

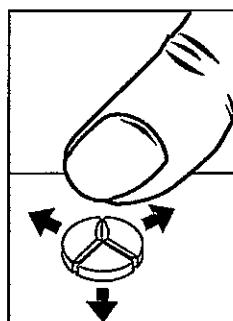
Една **Verapamil AL 120** филмирана таблетка 2-3 пъти дневно (съответстващо на 240 mg - 360 mg/ден).

#### Начин на приложение и продължителност на лечението

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност, най добре по време или малко след хранене.

За да се улесни поглъщането, **Verapamil AL 120** може да се раздели.

Поради използването на нова таблетна форма ("snap tap" технология) **Verapamil AL 120** може да се раздели на три равни части, всяка от които съдържа по 40 mg Verapamil. Тези филмирани таблетки са разделят като се поставят на твърда повърхност, обрънати с белега нагоре и се натиснат с пръст. Възможно е фрагментите на таблетката да се задържат от филмовото покритие, но това не възпрепятства лесното им разделяне един от друг.



Продължителността на лечението не е ограничена.

#### **4.3. Противопоказания**

Лекарството не трябва да се използва при пациенти с:

- кардиогенен и циркулаторен шок
- остръ миокарден инфаркт с усложнения (брадикардия, хипотония, лявокамерна недостатъчност)
- подчертани нарушения в провеждането на импулсите (напр. II или III степен на SA или AV блок)
- синдром на болния синусов възел
- изразена сърдечна недостатъчност
- предсърдно мъждене/трептене с висока камерна честота, съчетано едновременно с WPW-синдром, т.к. съществува увеличен рисък от камерна тахикардия
- установена вече свръхчувствителност към верапамил или към някоя от другите съставки на лекарствения продукт.
- изразена хипотония (системично налягане под 90 mmHg)

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.**

Внимателно лекарско наблюдение се изисква при пациенти с:

- I степен на AV-блок
- брадикардия (пулс под 50 удара в минута)
- тежко увредена чернодробна функция (виж "Дозиране")

При продължително лечение **Verapamil** не трябва да се спира внезапно, а постепенно да се изключи.



*Пациенти със сърдечна недостатъчност:* верапамил притежава отрицателен инотропен ефект, който при повечето пациенти се компенсира от намалението на периферната съдова резистентност. Верапамил не трябва да се прилага при пациенти с тежка лявокамерна дисфункция (фракция на изтласкане под 30%) и/или умерени до тежки симптоми на сърдечна недостатъчност, както и при пациенти с лявокамерна дисфункция, които приемат бета блокери. Пациенти с лека до умерена лявокамерна дисфункция трябва по възможност да бъдат оптимално контролирани с дигиталис и/или диуретик преди започване лечение с верапамил. Необходимо е да се имат предвид лекарствените взаимодействия с дигиталис (виж т.4.5.).

*AV-блок I степен, ексцесивна брадикардия:* верапамил може да предизвика асимптоматичен AV блок I степен и транзиторна брадикардия. Рядко може да се наблюдава и AV блок от по-висока степен. При появя на изразен AV блок I степен или ексцесивна брадикардия (под 50 уд/мин) дозата на верапамил трябва да се намали или в по-редки случаи лечението да бъде спряно.

*Пациенти с намалено нервно-мускулно предаване:* верапамил потиска нервно-мускулното предаване при пациенти с мускулна дистрофия на Дюшен и засилва ефектите на периферните мускулни миорелаксанти. Тези случаи изискват дозата на верапамил да бъде намалена.

*Пациенти с хипертрофична кардиомиопатия:* верапамил трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти, поради опасност от сериозни нежелани реакции (белодробен оток, тежка хипотония).

*Пациенти с увредена чернодробна функция:* наблюдавни са преходни покачвания на чернодробните трансаминази със или без едновременно увеличение на билирубина и алкалната фосфатаза при лечение с верапамил. Поради това е необходимо периодично проследяване на чернодробната функция на пациенти, които приемат верапамил. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция дозата на верапамил трябва да се намали (виж 4.2.).

*Пациенти с увредена бъбречна функция:* около 70% от приетата доза се екскретира под форма на метаболити в урината. При пациенти с увредена бъбречна функция верапамил трябва да се прилага с особено внимание.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Следните лекарствени взаимодействия трябва да се имат предвид:

Антиаритмични лекарства, β-рецепторни блокери, инхалаторни анестетици	Реципрочно усилване на кардиоваскуларния ефект (висока степен AV блок, силно намаление на сърдечната честота, появя на сърдечна недостатъчност, силно понижаване на кръвното налягане)
Антихипертензивни лекарства, диуретици, вазодилататори	увеличаване на антихипертоничния ефект
Дигоксин	Увеличаване концентрацията на плазмения дигоксин, дължащо се на намаляване на бъбречната екскреция (да се внимава за симптоми на дигоксиново предозиране – ако е необходимо да се намали дозирането на гликозида, евентуално след определяне на концентрацията на дигоксин в плазмата)
Хинидин	Възможно е силно спадане на кръвното налягане, белодробен едем може да се наблюдава при пациенти с



	хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, увеличаване на плазмените стойности на хинидин
Карбамазепин	Увеличаване на ефекта на карбамазепин, увеличаване на невротоксичната нежелана лекарствена реакция
Циметидин	Може да увеличи концентрацията на верапамил в плазмата
Литий	Намалява ефекта на литий, увеличава невротоксичността
Рифампицин, фенитоин, фенобарбитал	Намалява плазмената концентрация и намалява ефекта на верапамил
Теофилин, Празозин, Циклоспорин, Мидазолам	Увеличава плазмените концентрации на теофилин, празозин, циклоспорин и мидазолам
Мускулни релаксанти	Възможно е увеличаване на действието им посредством верапамил
Ацетилсалицилова киселина	Увеличаване тенденцията за опасност от кървене
Етанол	Забавя метаболизма на етанол и увеличава концентрацията му в плазмата, като по този начин верапамил увеличава ефекта на алкохола

Интравенозни бета-рецепторни блокери не трябва да се предписват на пациенти, приемащи Верапамил АЛ (с изключение при интензивно-реанимационни мероприятия).

#### 4.6. Бременност и кърмене

Верапамил не трябва да се използва през първите 6 месеца на бременността, тъй като липсва опит с приложение на верапамил по време на бременност. Използването му в последното тримесечие на бременността е възможно само след внимателна преценка на съотношението полза/risk (виж "Фармакология"). Верапамил не трябва да се използва по време на кърмене, т.к. лекарственото вещество преминава в майчиното мляко.

Верапамил преминава през плацентата. Плазмената концентрация на верапамил в пъпната венозна кръв е 20-92% от плазмената концентрация на верапамил в майката. Въпреки, че не са описани негативни последици върху плода при използване на лекарствения продукт непосредствено преди раждане, броят на случаите е твърде ограничен, за да се докаже безопасността от прилагането на лекарствения продукт. Липсва опит от използването на верапамил през първото и второто тримесечие на бременността.

Верапамил се екскретира през майчиното мляко в малки количества (концентрацията в млякото е около 23% от тази в плазмата на майката). Ето защо може да се предполага, че верапамил може при отделни случаи да увеличи пролактиновата секреция и да индуцира галакторея.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението с верапамил изисква редовен лекарски контрол. Индивидуалните реакции към лекарството могат да намалят способността за активно участие в уличното движение, работа с машини, или работа без сигурна опора. Това важи в увеличена степен в началото на лечението или при увеличаване на дозирането, както и при едновременно приемане на алкохол.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции



При използването на верапамил могат да се срещнат нежелани реакции, свързани с провеждане на импулсите на сърцето (AV-блок) и сърдечната честота (синусова брадикардия, синусов арест с асистолия).

Понякога може да се развие сърдечна недостатъчност или да се влоши състоянието на предварително съществуваща сърдечна недостатъчност.

Съществуват съобщения за силно спадане на кръвното налягане и/или смущения в ортостатичната регулация.

Съществуват редки съобщения, че лечението с верапамил хидрохлорид е свързано с палпитации и тахикардия.

Съществуват редки съобщения за главоболие, световъртеж, отпадналост, парестезии, невропатия и трепор, зачервяване на лицето, горещи вълни. Съществуват и редки съобщения за тинитус.

Може да се получи периферен едем, дължащ се на локална артериоларна дилатация.

Често, забавения чревен пасаж може да предизвика повдигане, чувство за преситеност или запек, и в редки случаи илеус.

Значително намаляване на глукозния толеранс е рядко.

Съществуват много редки съобщения за мускулна слабост или мускулни и ставни болки.

Забележка:

При пациенти със сърдечен пейсмейкър по време на лечение с верапамил не е изключено да се повишат пасинг и сензинг праговете.

Съществуват редки съобщения за алергични реакции, включващи еритема, пруритус, уртикария, макулопапулозен екзантем и еритромелалгия.

Единични наблюдения има за ангионевротичен едем и Stevens-Johnson синдром.

Рядко се наблюдава обратимо увеличение на чернодробните специфични ензими, вероятно като израз на алергичен хепатит.

Много рядко се срещат случаи на точковидни или петнисти хеморагии по кожата или лигавиците (пурпур). Има изолирани съобщения за фотодерматити.

Единични наблюдения има за гингивална хиперплазия (гингивити, кървене), които преминават след спиране на лекарството.

Рядко се наблюдава импотенция.

Много рядко се срещат съобщения при пациенти в напреднала възраст при продължително лечение за гинекомастия, която преминава след спиране на лекарството. Описано е увеличаване на пролактиновата концентрация, както и единични случаи на галакторея.



## 4.9. Предозиране

### a) симптоми на предозиране

Симптомите на интоксикация с верапамил зависят от количеството на приетото лекарство, от времето на мерките за отстраняване на лекарството и от миокардния контрактилит, който е възрастово обусловен.

Типично, при остро отравяне с верапамил се наблюдават следните симптоми: замъгливане на съзнанието до кома, спадане на кръвното налягане, брадиаритмия, тахиаритмия, хипергликемия, хипокалиемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен едем.

### б/ терапевтични мерки при предозиране

Мерките се фокусират върху елиминиране на лекарството и кардиоваскуларно стабилизиране.

Терапевтичните мерки зависят от времето и начина на приложение и от вида и степента на симптомите на интоксикация.

Ако не се наблюдава стомашно-чревна пересталтика се препоръчва стомашно-чревна промивка, дори и по-късно от 12 часа след приема.

Хемодиализа не се препоръчва поради това, че верапамил не се диализира, но хемофильтрация и евентуално плазмафереза се препоръчват (т.к. калциевите антагонисти се свързват екстензивно с плазмените протеини).

Обичайните процедури за кардио-пулмонална ресусцитация, включващи непряк сърдечен масаж, асистирана вентилация, дефибрилация и/или пейсмейкър терапия, трябва да се изпълнят ако е необходимо.

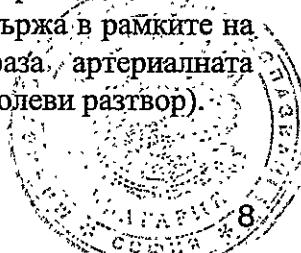
#### Специфични мерки:

Отстраняване на кардиодепресивните ефекти, хипотонията и брадикардията.

Лечението на брадикардията е симптоматично, прилагайки атропин и/или β-симпатомиметици (изопреналин, орципреналин), а при животозастрашаващи брадиаритмии е необходим временен пейсмейкър.

Като специфичен антидот се прилага калций, напр. 10-20 ml (2,25 до 4,5 mmol) интравенозно като 10% разтвор на калциев глюконат, като при нужда се прилага повторно или приложен във венозна капкова инфузия (напр. 5 mmol/час).

Хипотонията като следствие на кардиогенен шок и артериална вазодилатация се лекува чрез прилагане на допамин (до 25 µg/kg/min), добутамин (до 15 µg/kg/min), адреналин или норадреналин. Дозирането на тези лекарствени продукти се ориентира единствено в зависимост от получения отговор. Серумният калций трябва да се поддържа в рамките на горната граница на нормата или леко повишен. В ранната фаза, артериалната вазодилатация изисква допълнително течности (разтвор на Рингер или солеви разтвор).



## **5. Фармакологични данни.**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Верапамил спада към групата на калциевите антагонисти. Тези лекарства блокират притока на калциеви йони през мускулните клетъчни мембрани. Верапамил действа като калциев антагонист в гладката мускулатура, особено в областта на съдовете и на стомашно-чревния тракт. Ефектът върху гладката мускулатура на съдовете се изразява като вазодилатация. Верапамилът, като калциев антагонист има ясно изразено въздействие върху миокарда. Действието върху AV-възел се изразява в удължаване на времето на провеждане на импулсите. Верапамил може да има негативен инотропен ефект върху работата на миокарда.

При хора, верапамил причинява намаляване на тоталната периферна резистентност като резултат от вазодилатация и по тази причина не е възможно рефлекторно увеличаване на сърденчния минутен обем. Ефектът от това е понижаване на кръвното налягане.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

След перорален прием верапамил се резорбира бързо до 80-90% през тънките черва. Бионаличността е само приблизително 20% поради екстензивния метаболизъм при "първо преминаване". Плазменият пик на концентрацията на верапамил се достига след 1-2 часа след перорален прием. Верапамил се свързва до 90% с плазмените протеини.

Лекарството се метаболизира екстензивно до голям брой метаболити, но само норверапамил притежава някаква фармакологична активност - около 20% от тази на изходното съединение. Времето на полуелиминиране на верапамил е 3-7 часа. При пациенти с чернодробна недостатъчност това време е забавено. Приблизително 70% от дозата верапамил се екскретира чрез урината, главно като метаболити, само 3-4% се екскретира през бъбреците в непроменен вид. По тази причина кинетиката на верапамил не се повлиява при бъбречна недостатъчност. Приблизително 16% от приетата доза се елиминира чрез фекалиите.

#### **Биоеквивалентност**

#### **Verapamil AL 40**

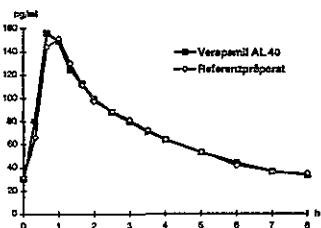
През 1994 е проведено проучване за биоеквивалентност върху 26 доброволци, показващо следните резултати в сравнение с референтния продукт (приложени 2 x 40 mg):

	<b>Тестов продукт</b>	<b>Референтен продукт</b>
Максимална плазмена концентрация $C_{max}$ [ng/ml]	$177.68 \pm 63.17$	$167.65 \pm 55.16$
Време на максимална плазмена концентрацията $t_{max}$ [h]	$0.71 \pm 0.20$	$0.82 \pm 0.24$
Площ под кривата плазмена концентрация/време ( $AUC_{ss-0-8}$ ) [ng/ml x h]	$569.25 \pm 211.77$	$565.32 \pm 193.17$

Mean  $\pm$  2 SDs

Среден профил на кривата плазмена концентрация/време спрямо референтен продукт





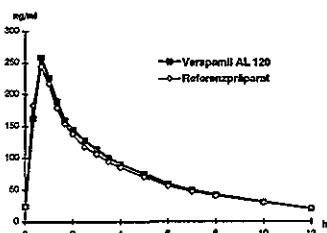
### Verapamil AL 120

През 1994 е проведено проучване за биоеквивалентност върху 26 доброволци, показващо следните резултати в сравнение с референтния продукт:

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална плазмена концентрация $C_{max}$ [ng/ml]	$296.66 \pm 133.96$	$282.92 \pm 147.23$
Време на максимална плазмена концентрацията $t_{max}$ [h]	$0.72 \pm 0.34$	$0.68 \pm 0.31$
Площ под кривата плазмена концентрация/време ( $AUC_{0-8}$ ) [ng/ml x h]	$959.09 \pm 408.32$	$920.35 \pm 365.24$

Mean  $\pm$  2 SDs

Среден профил на кривата плазмена концентрация/време спрямо референтен продукт:



### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### a) остра токсичност

Проучвания за остра токсичност на верапамил са проведени върху различни животни. Средната остра токсичност ( $LD_{50}$  в mg/kg) бе:

	интравенозно	интраперитонеално	подкожно	перорално
пъхове	16	67	107	114
минки	8	68	68	163
морски свинчета	-	-	-	140

#### b) хронична токсичност

Проучвания за субхронична и хронична токсичност са проведени върху пъхове и кучета. Високи дози (30 mg/kg и по-високи) от верапамил причиняват лентикуларни (лентиформени) и/или цепковидно-линеарни промени, наподобяващи катаракти в очите на кучета от породата бийгъл. Не се наблюдават такива промени при другите животински видове. Индуцирана от верапамил катаракта не е съобщена при хора.

#### в) Мутагенеза и туморогенен потенциал



Ин витро и ин виво проучвания не дават указания за мутагенен ефект на верапамил.

Продължително проучване върху плъхове не показва туморогенен ефект на верапамил.

*г) репродуктивна токсичност*

Проучване за ембриотоксичност в два животински вида при дневни дози до 15 mg/kg (зайци) или 60 mg/kg (плъхове) не показва тератогенен потенциал.

При плъхове тези майчино токсични дози показват ембриотоксичен ефект (ембриолеталност, закъснение в развитието).

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

**Verapamil AL 40, Verapamil AL 80, Verapamil AL 120**

Microcrystalline cellulose, Croscarmellose sodium, Glycerol, Magnesium stearate, Maize starch, Hydroxypropyl methylcellulose, colloidal anhydrous silica, Talc.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

До момента не са познати.

### **6.3. Срок на годност**

**Verapamil AL 40, Verapamil AL 80, Verapamil AL 120**

Срокът на годност е 5 години.

След изтичане на срока на годност, показан на опаковката, лекарството не трябва да се използва повече.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Няма специфични изисквания

### **6.5. Данни за опаковката.**

#### **Verapamil AL 40**

Оригинална опаковка от 50 филмирани таблетки

Оригинална опаковка от 100 филмирани таблетки

#### **Verapamil AL 80**

Оригинална опаковка от 50 филмирани таблетки

Оригинална опаковка от 100 филмирани таблетки

#### **Verapamil AL 120**

Оригинална опаковка от 50 филмирани таблетки

Оригинална опаковка от 100 филмирани таблетки



**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

**ALIUD® PHARMA GmbH & Co.KG**

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Germany

Tel. ++49-7333-96510

Fax ++49-7333-21499

E-mail: info@aliud.de

Internet: <http://www.aliud.de>

**8. Регистрационен №**

**9. Дата на актуализация на текста**

февруари 2000