

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Persantin®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 75 mg dipyridamol

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται σε συμπλήρωμα των κουμαρινικών αντιπηκτικών για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών από προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αν δεν υπάρξει διαφορετική οδηγία από τον ιατρό χορηγούνται:

Χορήγηση από του στόματος

Ένα σακχαρόπηκτο Persantin 75mg, 3 φορές την ημέρα (225mg/ημέρα) τουλάχιστον μία ώρα πριν από τα γεύματα.

Χρήση σε παιδιά

Γενικώς συστήνεται ολική ημερήσια δόση 5-10 mg/kg βάρους σώματος.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Βαριές υποτασικές καταστάσεις (λόγω της περιφερικής αγγειοδιασταλτικής δράσης του).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η διπυριδαμόλη δρα ως αγγειοδιασταλτικό. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με βαρεία στεφανιαία νόσο, περιλαμβανομένης της ασταθούς στηθάγχης και του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, υποβαλβιδική αορτική στένωση ή αιμοδυναμική αστάθεια (π.χ. μη-αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τακτικές δόσεις διπυριδαμόλης από του στόματος δεν θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον διπυριδαμόλη ενδοφλεβίως.

Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές της πηκτικότητας. Σε ασθενείς με βαριά μυασθένεια ίσως απαιτηθεί τροποποίηση τη αγωγής κατά τη διάρκεια θεραπείας με διπυριδαμόλη (βλ. Αλληλεπιδράσεις).

Έχει αναφερθεί ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων στις οποίες δείχθηκε ότι ασύζευκτος διπυριδαμόλη είχε ενσωματωθεί σε χοληφόρους σε κυμαινόμενο ποσοστό (έως και 70% του ξηρού βάρους του λίθου). Αυτοί οι ασθενείς ήταν όλοι ηλικιωμένοι, είχαν ενδείξεις ανιούσας χολαγγειίτιδας και ελάμβαναν από του στόματος διπυριδαμόλη επί σειρά ετών. Δεν υπάρχει κάποια απόδειξη ότι η διπυριδαμόλη ήταν ο αιτιολογικός παράγων για τη δημιουργία χολολίθων σε αυτούς τους ασθενείς. Είναι πιθανόν η βακτηριακή απογλυκουρωνιδίωση της συζευγμένης διπυριδαμόλης στη χολή να είναι ο υπεύθυνος μηχανισμός για την παρουσία διπυριδαμόλης στους χολόλιθους.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η διπυριδαμόλη αυξάνει τα επίπεδα πλάσματος και τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της αδενοσίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται ρύθμιση της δοσολογίας της αδενοσίνης. Όταν η διπυριδαμόλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιπηκτικά και ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η έκθεση σε δυσανεξία και κινδύνους για αυτά τα προϊόντα θα πρέπει να παρακολουθείται. Η προσθήκη διπυριδαμόλης στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν αυξάνει τη συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων. Όταν η διπυριδαμόλη συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη, δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες ή βαρύτερες αιμορραγίες από ότι όταν η βαρφαρίνη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία.

Η διπυριδαμόλη μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση των φαρμάκων, που ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση και μπορεί να ανταγωνιστεί την αντιχολινεστερασική δράση των αναστολέων της χολινεστεράσης και ως εκ τούτου μπορεί να προκαλέσει έξαρση των συμπτωμάτων της βαριάς μυασθένειας.

Η θεοφυλλίνη αναστέλλει την αγγειοδιασταλτική δράση της διπυριδαμόλης στα

στεφανιαία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η διπυριδαμόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας μόνο εφόσον είναι απολύτως απαραίτητο.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Καμμία γνωστή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα συνήθη θεραπευτικά δοσολογικά σχήματα είναι συνήθως ήπιες και παροδικές. Έχουν αναφερθεί, έμετος, διάρροια, και συμπτώματα όπως ζάλη, ναυτία, κεφαλαλγία και μυαλγία. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα αυτά εξαφανίζονται με την μακροχρόνια χορήγηση διπυριδαμόλης.

Έχουν αναφερθεί, κυρίως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, λιποθυμία, ίλιγγοι, διάρροια και γαστρεντερικές διαταραχές.

Λόγω των αγγειοδιασταλτικών του ιδιοτήτων, η διπυριδαμόλη μπορεί να προκαλέσει υπόταση, εξάψεις και ταχυκαρδία. Έχει παρατηρηθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων της στεφανιαίας νόσου.

Μπορεί να επιδεινώσει τη στηθάγχη γιατί προκαλεί το φαινόμενο της υποκλοπής. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως δερματικό εξάνθημα, κνίδωση, σοβαρού βαθμού βρογχόσπασμος και αγγειοοίδημα.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί αυξημένη αιμορραγία κατά ή μετά την εγχείρηση.

Μεμονωμένες περιπτώσεις θρομβοκυττοπενίας έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με θεραπεία με διπυριδαμόλη.

Η διπυριδαμόλη έχει δείχθει ότι ενσωματώνεται σε χοληφόρους (βλ. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η εμπειρία για υπερδοσολόγηση στη διπυριδαμόλη είναι περιορισμένη, λόγω του περιορισμένου αριθμού των περιπτώσεων υπερδοσολογίας.

Μπορεί να προκύψουν συμπτώματα όπως αίσθημα καύσου, εξάψεις, εφίδρωση, ανησυχία, αίσθημα κάματος, ζαλάδες και ενοχλήσεις στηθάγχης. Μπορεί να

παρατηρηθεί πτώση της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία.

Αντιμετώπιση:

Γενικά μέτρα υποστήριξης του ασθενούς, πλύση του στομάχου.

Η πλύση στομάχου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Η χορήγηση ξανθινικών παραγώγων (π.χ. αμινοφυλλίνη) μπορεί να αναστρέψει την αγγειοδιασταλτική δράση της διπυριδαμόλης και μπορεί να αποβεί χρήσιμη.

Η αποβολή της διπυριδαμόλης δεν αναμένεται να επιταχύνεται με αιμοκάθαρση ή προκλητή διούρηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: B01AC07

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει την πρόσληψη αδενοσίνης από τα ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro* και *in vivo*, η αναστολή φθάνει το 80% κατά μέγιστο και εμφανίζεται δοσοεξαρτώμενη σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις (0.5 – 2 μg/ml). Συνεπώς, υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση αδενοσίνης τοπικά, η οποία επιδρά στον υποδοχέα A_2 των αιμοπεταλίων, και διεγείρει την αδενλική κυκλάση των αιμοπεταλίων, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδα του cAMP των αιμοπεταλίων. Έτσι, η αιμοπεταλιακή συσσώρευση ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα όπως ο PAF, το κολλαγόνο και το ADP αναστέλλεται. Η μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων μειώνει την κατανάλωση αιμοπεταλίων προς τα φυσιολογικά επίπεδα.

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση (PDE) σε διάφορους ιστούς. Ενώ η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης του cAMP (cAMP – PDE) είναι ασθενής σε θεραπευτικά επίπεδα, αναστέλλεται η φωσφοδιεστεράση του cGMP που παράγεται από τον EDRF (χαλαρωτικός παράγων του ενδοθηλίου, αναγνωρίστηκε ως μονοξείδιο του αζώτου).

Η διπυριδαμόλη επίσης διεγείρει τη βιοσύνθεση και απελευθέρωση προστακυκλίνης από το ενδοθήλιο.

Η διπυριδαμόλη μειώνει τη θρομβογονικότητα του ενδοθηλίου μέσω αύξησης της συγκέντρωσης του προστατευτικού μεσολαβητή 13-HOED (13 υδροξυοκταδεκαδιενοϊκό οξύ).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

(Τα περισσότερα φαρμακοκινητικά δεδομένα αναφέρονται σε υγιείς εθελοντές).

Η διπυριδαμόλη παρουσιάζει γραμμική κινητική για όλες τις θεραπευτικές δόσεις.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από του στόματος δισκίων διπυριδαμόλης, τα επίπεδα στο πλάσμα αυξάνονται μετά από μία χρονική καθυστέρηση περίπου 10 – 15 λεπτών, που οφείλεται στη διάλυση του δισκίου και στην κένωση του στομάχου. Κατόπιν, η διπυριδαμόλη απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 1 ώρα. Η γεωμετρική μέση κορυφή (εύρος) των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, στη σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά από χορήγηση 75 mg t.d.s., ήταν 1,86 μg/ml (1,23 – 3,27μg/ml) και η ελάχιστη συγκέντρωση ήταν 0,13 μg/ml (0.06 – 0,26 μg/ml).

Η αντίστοιχη μέγιστη συγκέντρωση, μετά από χορήγηση 75 mg q.i.d. ήταν 1,54 μg/ml (0,975 – 2,17 μg/ml) και η ελάχιστη συγκέντρωση ήταν 0,269 μg/ml (0.168 – 0,547 μg/ml). Μετά από χορήγηση 100 mg q.i.d. η αντίστοιχη μέγιστη συγκέντρωση ήταν 2,36 μg/ml (1,13 – 3,81 μg/ml) και η ελάχιστη συγκέντρωση ήταν 0,432 μg/ml (0,186 – 1,38 μg/ml).

Τα φαρμακοκινητικά συμπεράσματα καθώς και τα πειραματικά αποτελέσματα σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης υποδεικνύουν ότι ενδείκνυται t.i.d. ή q.i.d. δοσολογικά σχήματα.

Η θεραπεία με δισκία διπυριδαμόλης στην σταθεροποιημένη κατάσταση παρέχει βιοδιαθεσιμότητα περίπου 60% και σχετική βιοδιαθεσιμότητα περίπου 95% σε σχέση με τη χορήγηση διαλύματος από το στόμα. Αυτό αφενός οφείλεται στη μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ, ο οποίος απομακρύνει το 1/3 της δόσης και αφετέρου στην ελλιπή απορρόφηση.

Κατανομή

Η φάση κατανομής, που παρατηρείται με ενδοφλέβια χορήγηση δεν μπορεί να διαχωριστεί από τη χορήγηση από το στόμα. Ο χρόνος ημιζωής είναι 40 min όπως στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (V_c) είναι περίπου 5L (παρόμοιος με τον όγκο του πλάσματος). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 100L, υποδηλώνοντας κατανομή σε διάφορα διαμερίσματα. Η ολική κάθαρση είναι περίπου 250ml/min και ο μέσος χρόνος παραμονής είναι περίπου 8 ώρες (ως αποτέλεσμα ενός εγγενούς μέσου χρόνου παραμονής περίπου 6,4 ωρών και του μέσου χρόνου απορρόφησης 1,4 ωρών).

Λόγω της υψηλής λιποφιλίας της, $\log P=3.92$ (n-octanol / 0,1N NaOH), η διπυριδαμόλη κατανέμεται σε πολλά όργανα.

Στα πειραματόζωα, η διπυριδαμόλη κατανέμεται επιλεκτικά στο ήπαρ και κατόπιν

στους πνεύμονες, νεφρούς, σπλήνα και καρδιά.

Το φάρμακο δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε σημαντικό βαθμό.

Η πρωτεϊνική δέσμευση της διπυριδαμόλης είναι περίπου 97 – 99%, δεσμεύεται κυρίως στην άλφα 1-γλυκοπρωτεΐνη και την αλβουμίνη.

Απομάκρυνση

Όπως και στην ενδοφλέβια χορήγηση παρατηρείται παρατεταμένος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση, ο οποίος ανέρχεται περίπου στις 13 ώρες. Αυτή η τελική φάση της απομάκρυνσης είναι σχετικά μικρής σημασίας υπό την έννοια ότι αντιπροσωπεύει ένα μικρό ποσοστό της ολικής βιοδιαθεσιμότητας (AUC), όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μέσα σε 2 ημέρες με αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Η απέκκριση στα ούρα της μητρικής ουσίας είναι αμελητέα (<0,5%). Η απέκκριση από τα ούρα του γλυκουρονικού μεταβολίτη είναι μικρή (5%). Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως (περίπου 95%) μέσω της χολής στα κόπρανα, πιθανών λόγω εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας.

Μεταβολισμός διπυριδαμόλης

Ο μεταβολισμό της διπυριδαμόλης γίνεται από το ήπαρ. Η διπυριδαμόλη μεταβολίζεται δια συζεύξεως με το γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει κυρίως ένα μονογλυκουρονίδιο και μόνο μικρές ποσότητες γλυκουρονιδίου. Στο πλάσμα, μετά από χορήγηση από το στόμα, περίπου το 80% της μητρικής ουσίας ανιχνεύεται αναλλοίωτο, ενώ το 20% είναι μονογλυκουρονίδιο.

Κινητική σε ηλικιωμένα άτομα

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα (όπως καθορίζονται από την AUC) στα ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών) είναι περίπου 50% υψηλότερες για θεραπεία με δισκία από ότι σε νέα (<55 ετών) άτομα. Παρόμοια αύξηση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος παρατηρήθηκε και σε ηλικιωμένους ασθενείς στη μελέτη ESPS2.

Κινητική σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν εμφανίζουν αλλαγή στις συγκεντρώσεις διπυριδαμόλης στο πλάσμα, αλλά μία αύξηση των γλυκουρονιδίων (φαρμακοδυναμικά ανενεργός). Συνιστάται η χορήγηση διπυριδαμόλης χωρίς περιορισμό στη δόση, εφόσον δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ηπατικής ανεπάρκειας.

Κινητική σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Εφόσον η απέκκριση από τα νεφρά είναι πολύ μικρή(5%), δεν αναμένεται αλλαγή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της διπυριδαμόλης σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Στη μελέτη ESPS2, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη φαρμακοκινητική της διπυριδαμόλης ή του γλυκουρονιδικού μεταβολίτη της σε ασθενείς με κάθαρση

κρεατινίνης από περίπου 15ml/min μέχρι >100ml/min, αν τα δεδομένα διορθωθούν βάση των διαφορών στην ηλικία.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η διπυριδαμόλη έχει πολύ χαμηλή από του στόματος οξεία τοξικότητα: η οξεία από του στόματος LD₅₀ είναι αρκετά γραμμάρια από χιλιόγραμμο στα τρωκτικά και 300 – 400mg/kg στους σκύλους. Η αξιοσημείωτα υψηλότερη τοξικότητα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση που κυμαίνεται από 60 έως 200mg/kg υποδηλώνει πτωχή απορρόφηση μετά από του στόματος χορήγηση μεγάλων δόσεων. Οι μόνες οργανικές βλάβες, που ανιχνεύθηκαν σε σκύλους ήταν γαστρικά έλκη. Οξεία καρδιαγγειακή ανεπάρκεια θεωρείται ότι ήταν η αιτία θανάτου.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων η διπυριδαμόλη ήταν καλώς ανεκτή σε όλα τα είδη που εξετάστηκαν. Τα επίπεδα στα οποία δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, που επετεύχθησαν σε από του στόματος μελέτες ήταν 10mg/kg σε σκύλους, 50mg/kg σε επίμυες και 60mg/kg σε πιθήκους μαμμουίνους. Στους επίμυες επίσης υψηλότερες δόσεις έως 60mg/kg δεν αποκάλυψαν σοβαρές τοξικές επιδράσεις παρά μόνο μία ελάττωση στην ανάπτυξη του σωματικού βάρους και μια ελαφρά αύξηση στο βάρος του ήπατος, ακόμη και μετά από καθημερινή χορήγηση για χρονικό διάστημα 18 μηνών. Η μελέτη των πιθήκων δεν έφθασε το τοξικό εύρος.

Στις μελέτες των σκύλων δοσοεξαρτώμενες τοξικές επιδράσεις στην καρδιά, τα αγγεία και τους νεφρούς παρατηρήθηκαν από τη δράση των 20mg/kg και άνω.

Οι μεταβολές στην καρδιά και τα αγγεία με τη μορφή της εντοπισμένης πάχυνσης και παναρτηρίτιδας έχουν περιγραφεί ότι αντανακλούν μία ιδιαίτερη ευαισθησία του σκύλου μετά από παρατεταμένη διαταραχή των ομοιοστατικών μηχανισμών λόγω υπερβολικών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων. Παρόμοιες επιδράσεις δεν αναμένονται στους ανθρώπους όπως έχουν δείξει μελέτες με Minoxidil. Η νεφροτοξικότητα εκδηλώθηκε κλινικά με αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος και αλβουμινουρίας και θεωρήθηκε δευτεροπαθής λόγω των μεταβολών στις αιμοδυναμικές παραμέτρους.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν έδειξαν οποιεσδήποτε εμβρυοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης ή κατά την περί- και μεταγεννητική περίοδο.

Τα επίπεδα στα οποία δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις εμβρυοτοξικότητας, ήταν 40mg/kg στα κουνέλια, 125mg/kg στα ποντίκια και 1000mg/kg στους επίμυες. Στη μελέτη περί- και μεταγεννητικής περιόδου δόσεις άνω των 100 mg/kg έδειξαν

αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και μειωμένη ανάπτυξη σωματικού βάρους των απογόνων. Η γονιμότητα των επίμυων δεν επηρεάστηκε με δόσεις έως και 1250mg/kg. Αυτο-ραδιογραφικές εξετάσεις σε επίμυες έδειξαν ότι οι απόγονοι, εκτέθηκαν στην υπό μελέτη ουσία σε μικρό μέρος της δόσης. Επιπρόσθετα,, αποδείχθηκε ότι η διπυριδαμόλη απεκκρίνεται σε μικρό ποσοστό (περίπου 6% της συγκέντρωσης πλάσματος) στο μητρικό γάλα. Η μεταφορά της διπυριδαμόλης από τον πλακούντα είναι πολύ μικρή. Στις γαλουχούσες περίπου το 1/17 της συγκέντρωσης στο πλάσμα ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα.

In vivo και in vitro μελέτες γονιδοτοξικότητας δεν έδειξαν οποιοσδήποτε μεταλλαξιόγones ή μιτωτικές επιδράσεις στις μέγιστες δυνατές συγκεντρώσεις. Μελέτες ογκογονικότητας σε επίμυες και ποντίκια με δόσεις έως 75mg/kg δεν έδωσαν οποιοσδήποτε ενδείξεις για ογκογενετικό δυναμικό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Calcium phosphate dibasic, Starch maize, Starch (soluble), Silicon dioxide-colloidal, Magnesium stearate

Επικάλυψη

Orange yellow sunset, Yellow FCF E110, Sucrose, Talc, Acacia, Titanium dioxide E171, Macrogol 6000, Beeswax, Carnauba wax.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φύλαξη σε θερμοκρασία ≤ 25 °C

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία των 30 δισκίων σε blister PVC/αλουμινίου.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim Ελλάς ΑΕ

Ελληνικού 2 16777

Ελληνικό (Αθήνα)

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

6840

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

2-2-2006.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25-02-2002