ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. Εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος
BUSCOPAN

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά
Βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη 20 mg/1ml

Για τα έκδοχα βλ. παρ. 6.1.

3. Φαρμακευτική μορφή
Ενέσιμο διάλυμα

4. Κλινικές πληροφορίες

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση επώδυνων σπασμών που οφείλονται σε λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού (ευερέθιστο έντερο, πυλωρόσπασμος, καρδιόσπασμος).

Κωλικοί χοληφόρων και ουροφόρων οδών (προτιμάται η ενέσιμη μορφή του φαρμάκου).

Η ενέσιμη μορφή χρησιμοποιείται επίσης κατά τον ακτινολογικό και ενδοσκοπικό έλεγχο του πεπτικού συστήματος για την άρση του σπασμού που δυσκολεύει τη διαγνωστική προσπέλαση και δημιουργεί διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες και Έφηβοι άνω των 12 ετών

Ενέσιμο διάλυμα: 1 φύσιγγα (20mg) με βραδεία υποδόρια, ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση, δυνάμενη να επαναληφθεί σε μισή έως μία ώρα αν χρειασθεί. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg.

Παιδιά έως 12 ετών

Σε σοβαρές περιπτώσεις: 0.3-0.6 mg/kg βάρους σώματος με βραδεία υποδόρια, ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση, δυνάμενη να επαναληφθεί αρκετές φορές ημερησίως. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1.5 mg/kg βάρους σώματος.

Η χορήγησή του να γίνεται αφού διαπιστωθεί απόλυτη ένδειξη και αποκλειστούν συνυπάρχοντα νοσήματα που αποτελούν αντένδειξη χορήγησης (οξεία χειρουργική κοιλία κλπ).

Η χορήγησή του να γίνεται παρουσία ιατρού.

Το ενέσιμο διάλυμα BUSCOPAN® δε θα πρέπει να λαμβάνεται σε καθημερινή βάση ή για μακροχρόνιες περιόδους χωρίς να εξετάζεται η αιτία του κοιλιακού πόνου.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο φάρμακο, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, στενωτικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα (αχαλασία οισοφάγου, πυλωροδωδεκαδακτυλική στένωση), παραλυτικός ειλεός, τοξικό μεγάκολο, εντερική ατονία εξασθενημένων και

υπερηλίκων ατόμων, συμπτωματική υπερτροφία προστάτη με κατακράτηση ούρων, βαρειά μυασθένεια, ταχυκαρδία.

Το ενέσιμο διάλυμα βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδομυϊκής ένεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αντιπηκτικούς παράγοντες γιατί μπορεί να προκληθεί ενδομυϊκό αιμάτωμα. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να χορηγείται υποδορίως ή ενδοφλεβίως.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χορηγείται με προσοχή σε άτομα που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια ή ηπατική βλάβη, ελκώδη κολίτιδα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όταν χορηγείται στην ενέσιμο μορφή σε περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού, στεφανιαίας ανεπάρκειας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιακών αρρυθμιών, υπερτάσεως και βρογχικού άσθματος.
Λόγω του πιθανού κινδύνου για αντιχολινεργικές επιπλοκές, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, κατά τη χορήγηση του ενέσιμου διαλύματος, σε ασθενείς επιρρεπείς σε γλαύκωμα κλειστής γωνίας, σε ασθενείς ευπαθείς σε εντερική απόφραξη ή απόφραξη του ουροποιητικού, καθώς και σε εκείνους που παρουσιάζουν προδιάθεση για ταχυαρρυθμία.

Σε περίπτωση που σοβαρός, ανεξήγητος κοιλιακός πόνος επιμένει ή επιδεινώνεται ή εμφανίζεται παράλληλα με συμπτώματα όπως πυρετός, ναυτία, έμετος, μεταβολές στην κινητικότητα του εντέρου, κοιλιακή ευαισθησία, μειωμένη αρτηριακή πίεση, λιποθυμία ή αίμα στα κόπρανα, χρειάζεται να ληφθούν κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα για τη διερεύνηση της αιτιολογίας των συμπτωμάτων.

Άνοδος της ενδοφθάλμιας πίεσης μπορεί να λάβει χώρα μετά από χορήγηση αντιχολινεργικών παραγόντων, όπως το BUSCOPAN, σε ασθενείς με μη διαγνωσμένο, και συνεπώς μη ευρισκόμενο υπό θεραπευτική αγωγή, γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Συνεπώς, οι ασθενείς πρέπει να επιζητούν επειγόντως συμβουλή οφθαλμιάτρου σε περίπτωση που διαπιστώσουν ερυθρότητα οφθαλμών, συνοδευόμενη από πόνο και απώλεια όρασης, μετά από χορήγηση ενέσιμου διαλύματος BUSCOPAN.

Μετά από παρεντερική χορήγηση BUSCOPAN, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αναφυλαξίας, που περιελάμβαναν επεισόδια καταπληξίας. Όπως και με άλλα φάρμακα τα οποία προκαλούν τέτοιες αντιδράσεις, οι ασθενείς που λαμβάνουν ενέσιμο διάλυμα BUSCOPAN πρέπει να ευρίσκονται υπό παρακολούθηση.

Λόγω της πιθανότητας μείωσης της εφίδρωσης εξαιτίας της αντιχολινεργικής δράσης πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με πυρετό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η δράση του φαρμάκου αυξάνεται με τη σύγχρονη χορήγηση ουσιών με ατροπινική δράση (αντιχολινεργικά όπως το ιπρατρόπιο, τιοτρόπιο και ουσίες παρόμοιες με την ατροπίνη, αντιπαρκινσονικά, τρικυκλικά και τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά,

αντιψυχωσικά, φαινοθειαζίνες, αντιϊσταμινικά, δισοπυραμίδη). Πρέπει επίσης να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση του φαρμάκου με χολινεργικά, καρδιοτονωτικές γλυκοσίδες, διφαινυδραμίνη, λεβοντόπα και νεοστιγμίνη. Χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς υπό αναισθησία με κυκλοπροπάνιο. Η δράση της κινιδίνης και της αμανταδίνης μπορεί να ενταθεί από τη Ν-βουτυλοβρωμιούχο υοσκίνη.
Η ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών της ντοπαμίνης όπως η μετοκλοπραμίδη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δράσης και των δύο φαρμάκων στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η ταχυκαρδιακή δράση των β-αδρενεργικών παραγόντων μπορεί να ενταθεί από τη Ν-βουτυλοβρωμιούχο υοσκίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης σε εγκύους.

Μελέτες σε πειραματόζωα δε δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις όσον αφορά στην αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ.5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια).

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την έκκριση του BUSCOPAN® και των μεταβολιτών του στο μητρικό γάλα.

Προληπτικά, προτιμάται να μη χορηγείται το BUSCOPAN® κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα (βλ.5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών
Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρόλο αυτά οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διαταραχές προσαρμογής της όρασης ή ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενέσιμο διάλυμα BUSCOPAN® . Επομένως, προσοχή συνιστάται σε άτομα που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν διαταραχές προσαρμογής της όρασης ή ζάλη, θα πρέπει να αποφύγουν πιθανώς επικίνδυνες εργασίες όπως οδήγηση ή χειρισμός μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες
Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές δράσεις της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης. Οι αντιχολινεργικές δράσεις της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης είναι γενικά ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αναφυλακτικές αντιδράσεις, δύσπνοια, αναφυλακτική καταπληξία, δερματικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, εξάνθημα, ερύθημα, κνησμός) και άλλη υπερευαισθησία. Για την ενέσιμη μορφή οι αναφυλακτικές αντιδράσεις πιθανόν να έχουν μοιραία κατάληξη.

Οφθαλμικές διαταραχές
Διαταραχή της προσαρμογής, μυδρίαση, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση.

Καρδιακές διαταραχές
Ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές
Πτώση αρτηριακής πίεσης, ζάλη, έξαψη

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
Ξηροστομία, δυσκοιλιότητα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Δυσιδρωσία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Επίσχεση ούρων
Άλγος στο σημείο της ένεσης, ειδικά μετά την ενδομυϊκή χορήγηση.

Η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη λόγω της χημικής της δομής ως παράγωγο τεταρτοταγούς αμμωνίου, δεν αναμένεται να εισέρχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ωστόσο δεν μπορεί να αποκλεισθεί τελείως η περίπτωση ότι κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μπορεί να εμφανισθούν ψυχιατρικές διαταραχές (π.χ. σύγχυση) μετά τη χορήγηση του BUSCOPAN.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα
Στη σπάνια περίπτωση της υπερδοσολογίας, μπορεί να παρατηρηθούν αντιχολινεργικές επιδράσεις όπως επίσχεση ούρων, ξηροστομία, ερυθρότητα δέρματος, ταχυκαρδία, αναστολή γαστρεντερικής κινητικότητας, παροδικές οφθαλμικές διαταραχές. Επίσης έχει παρατηρηθεί Αναπνοή Cheynes-Stokes .

Αντιμετώπιση
Εάν απαιτείται, θα πρέπει να χορηγηθούν παρασυμπαθητικομιμητικές ουσίες. Σε περίπτωση γλαυκώματος θα πρέπει να ζητείται οφθαλμολογική συμβουλή επειγόντως και τοπική χορήγηση πιλοκαρπίνης. Καρδιαγγειακές επιπλοκές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα συνήθη θεραπευτικά πρότυπα. Σε περίπτωση αναπνευστικής παράλυσης: διασωλήνωση, τεχνητή αναπνοή θα πρέπει να λαμβάνονται

υπόψη. Ο καθετηριασμός μπορεί να χρειάζεται για επίσχεση ούρων. Επιπρόσθετα, κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αν χρειασθεί.

5. Φαρμακολογικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: A03BB01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη ασκεί σπασμολυτική δράση στους λείους μύες του γαστρεντερικού, χοληφόρου και ουροποιογεννητικού συστήματος.
Η περιφερική αντιχολινεργική δράση είναι αποτέλεσμα αποκλεισμού των γαγγλίων εντός των σπλαχνικών τοιχών καθώς και μιας αντιμουσκαρινικής δραστηριότητας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή
Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη κατανέμεται ταχέως ($t_{1/2}\alpha$ = 4 min, $t_{1/2}\beta$ = 29 min) στους ιστούς. Ο όγκος κατανομής είναι (Vss) είναι 128 L (που αντιστοιχεί σε περίπου 1.7 L/kg). Λόγω της υψηλής συγγένειας για μουσκαρινικούς και νικοτινικούς υποδοχείς, η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη κατανέμεται κυρίως στα μυϊκά κύτταρα της κοιλιακής και της πυελικής χώρας καθώς και στα ενδοτοιχωματικά γάγγλια των κοιλιακών οργάνων. Η δέσμευση της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης από την πρωτεΐνη πλάσματος (αλβουμίνη) είναι περίπου 4.4%. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αλλά δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για αυτήν την δράση. Η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη (1nM) παρατηρήθηκε να αλληλεπιδρά με τη μεταφορά της χολίνης (1.4nM) στα επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου πλακούντα in vitro.

Μεταβολισμός και απέκκριση
Η κύρια μεταβολική οδός είναι η υδρολυτική διάσπαση του εστερικού δεσμού. Ο χρόνος ημιζωής της τελικής φάσης αποβολής ($t_{1/2}\gamma$) είναι περίπου 5 ώρες. Η ολική κάθαρση είναι 1.2 L/min. Κλινικές μελέτες με ραδιοσημασμένη βουτυλοβρωμιούχο υοσκίνη έδειξαν ότι μετά από ενδοφλέβια ένεση 42 έως 61% της ραδιενεργής δόσης απεκκρίνεται μέσω νεφρών και 28.3 έως 37% μέσω κοπράνων.

Το ποσοστό της αμετάβλητης δραστικής ουσίας που απεκκρίνεται μέσω ούρων είναι περίπου 50%. Οι μεταβολίτες που απεκκρίθηκαν συνδέονται φτωχά με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς και επομένως δε θεωρούνται ότι συμβάλλουν στην επίδραση της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη παρουσιάζει ένα χαμηλό δείκτη τοξικότητας: η από του στόματος LD_{50} αντιστοιχεί με 1000-3000mg/kg στους ποντικούς, 1040-3300mg/kg στους επίμυες, και 600mg/kg στους σκύλους.
Σημεία τοξικότητας είναι η αταξία και ο ελαττωμένος μυϊκός τόνος, και επιπροσθέτως στους ποντικούς τρόμος και σπασμός, στους σκύλους μυδρίαση, ταχυκαρδία και ξηρότητα βλεννογόνου. Θάνατοι από αναπνευστική ανακοπή παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών. Η ενδοφλέβια LD_{50} της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης αντιστοιχεί με 10-23mg/kg στους ποντικούς και 18mg/kg στους αρουραίους.
Σε μελέτες, επανειλημμένης χορήγησης από το στόμα πέρα των 4 εβδομάδων, οι αρουραίοι έδειξαν ανοχή σε 500mg/kg="δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες" (NOAEL). Σε δόση 2000mg/kg, με δράση στα παρασυμπαθητικά γάγγλια της σπλαχνικής περιοχής, η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη παρέλυσε τη γαστρεντερική λειτουργία που είχε σαν αποτέλεσμα επίμονο δυσκοιλιότητα. Ένδεκα από τους 50 αρουραίους πέθαναν. Αιματολογικά και βιοχημικά αποτελέσματα δεν έδειξαν δοσοεξαρτώμενες διαφοροποιήσεις.
Πέραν των 26 εβδομάδων, οι αρουραίοι έδειξαν ανοχή στα 200mg/kg, ενώ στα 250 και 1000mg/kg, η γαστρεντερική λειτουργία κατεστάλη και παρατηρήθηκε θάνατος. Το NOAEL για μια μελέτη 39-εβδομάδων σε σκύλους από του στόματος (καψάκιο) ήταν 30mg/kg. Η πλειοψηφία των κλινικών ευρημάτων αποδίδεται σε οξείες επιδράσεις της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης σε υψηλές δόσεις (200mg/kg). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα ιστοπαθολογικά ευρήματα.
Επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια δόση 1 mg/kg ήταν καλώς ανεκτή από επίμυες σε μια μελέτη 4 εβδομάδων. Σε δόση 3 mg/kg συνέβησαν σπασμοί, αμέσως μετά την ένεση. Επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκαν 9 mg/kg, πέθαναν από αναπνευστική παράλυση. Σκύλοι στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβια για πάνω από 5 εβδομάδες δόσεις 2 x 1, 2 x 3, 2 x 9 mg/kg, εμφάνισαν δοσοεξαρτώμενη μυδρίαση, η οποία εμφανίστηκε σε όλα τα πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε το φάρμακο. Επιπροσθέτως, με δόση 2 x 9 mg/kg παρατηρήθηκαν αταξία, σιελόρροια και μειωμένο σωματικό βάρος και μειωμένη πρόσληψη τροφής. Τα διαλύματα ήταν τοπικώς καλώς ανεκτά.
Μετά από επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές ενέσεις, η δόση των 10 mg/kg ήταν συστηματικά καλώς ανεκτή, αλλά αλλοιώσεις στους μυς στο σημείο της ένεσης ευκρινώς αυξημένες σε σχέση με τους επίμυες ελέγχου. Σε δόσεις 60 και 120 mg/kg, η θνησιμότητα ήταν υψηλή και οι τοπικές βλάβες αυξάνονταν δοσοεξαρτώμενα.
Η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν εμφάνισε εμβρυοτοξική, ούτε τερατογενετική δράση σε δόσεις από το στόμα μέχρι 200mg/kg σε δίαιτα (αρουραίοι) και 200mg/kg σε υπερσιτισμό ή 50mg/kg υποδορίως (κόνικλοι). Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε αρνητικά σε δόσεις μέχρι 200 mg/kg από του στόματος.
Όπως άλλα κατιονικά φάρμακα, η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη αλληλεπιδρά με το σύστημα μεταφοράς χολίνης των ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων του πλακούντα in vitro. Δεν έχει αποδειχθεί μεταφορά της βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης στον εμβρυϊκό σάκο.
Τα υπόθετα της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης ήταν τοπικά καλώς ανεκτά.

Σε ειδικές μελέτες που αφορούσαν την τοπική ανοχή, επαναλαμβανόμενη ενδομυϊκή ένεση 15 mg/kg BUSCOPAN για 28 ημέρες μελετήθηκε σε σκύλους και πιθήκους.

Μικρή εστιακή νέκρωση στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκε μόνο στους σκύλους. Το BUSCOPAN ήταν καλώς ανεκτό σε αρτηρίες και φλέβες ώτων κονίκλου. In vitro πειράματα, με ενέσιμο διάλυμα 2 % BUSCOPAN δεν έδειξαν αιμολυτική δράση όταν αναμίχθηκαν με 0.1 ml ανθρωπίνου αίματος.

Η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν εμφάνισε μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο δράση στη δοκιμασία Ames, στην in vitro μελέτη γονιδιακής μετάλλαξης σε κύτταρα θηλαστικών V79 (δοκιμασία HPRT) και σε μια in vitro δοκιμασία χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα. In vivo, η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη ήταν αρνητική στη δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών στους επίμυες. Δεν υπάρχουν in vivo μελέτες καρκινογένεσης. Παρ' όλα ταύτα, η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν έδειξε ογκογονική δράση σε δύο μελέτες με χορήγηση σε αρουραίους επί 26 εβδομάδες μέχρι 1000mg/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Ενέσιμο διάλυμα

Sodium chloride, Water for injection

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Χρόνος ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤25 ^{o}C)

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Κουτί που περιέχει 6 και 12 φύσιγγες

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

Δεν είναι απαραίτητες.

7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
Ελληνικού 2 167 77 Ελληνικό
Τηλ,: 210 8906300

8. Αριθμός άδειας κυκλοφορίας

9. Ημερομηνία της πρώτης άδειας/ ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας

7/12/1980

10. Ημερομηνία της (μερικής) αναθεώρησης του κειμένου