# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Insuman Comb 25 40 IU/ml инжекционна суспензия във флакон

Insuman Comb 25 100 IU/ml инжекционна суспензия във флакон

Insuman Comb 25 100 IU/ml инжекционна суспензия в патрон

Insuman Comb 25 SoloStar 100 IU/ml инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

# КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Insuman Comb 25 40 IU/ml във флакон

Всеки ml съдържа 40 IU човешки инсулин (insulin human) (еквивалентен на1,4 mg). Всеки флакон съдържа 10 ml инжекционна суспензия, еквивалентни на 400 IU инсулин.

Insuman Comb 25 100 IU/ml във флакон

Всеки ml съдържа 100 IU човешки инсулин (insulin human) (еквивалентен на 3,5 mg). Всеки флакон съдържа 5 ml инжекционна суспензия, еквивалентни на 500 IU инсулин.

Insuman Comb 25 100 IU/ml в патрон, Insuman Comb 25 SoloStar 100 IU/ml в предварително напълнена писалка

Всеки ml съдържа 100 IU човешки инсулин (insulin human) (еквивалентен на 3,5 mg). Всеки патрон или писалка съдържа 3 ml инжекционна суспензия, еквивалентни на 300 IU инсулин.

Една IU (Международна Единица) отговаря на 0,035 mg безводен човешки инсулин\*.

Insuman Comb 25 е бифазна изофан инсулинова суспензия, която се състои от 25% разтворен инсулин и 75% кристален протамин инсулин.

\*Човешкият инсулин се произвежда по рекомбинантна ДНК технология в Escherichia coli.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия

След ресуспендиране, млечнобяла суспензия.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Захарен диабет, когато е необходимо лечение с инсулин.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Желаните нива на кръвна захар, инсулиновите лекарствени продукти, които ще се използват, и схемата на прилагане на инсулин (дози и време на приложение) трябва да се определят индивидуално и да се регулират, за да отговарят на диетата, физическата активност и начина на живот на пациента.

Дневни дози и време на приложение

Няма фиксирани правила за схемата на прилагане на инсулин. Средните инсулинови нужди, обаче, често са 0,5 до 1,0 IU на kg телесно тегло дневно. Основната метаболитна нужда е 40% до 60% от общата дневна нужда. Insuman Comb 25 се инжектира подкожно 30 до 45 минути преди хранене.

Insuman Comb 25 SoloStar 100 IU/ml в предварително напълнена писалка

SoloStar освобождава инсулин в дози от 1 до 80 единици на степени от по 1 единица. Всяка писалка съдържа много на брой дози.

Вторично коригиране на дозата

Подобреният метаболитен контрол може да доведе до повишена чувствителност към инсулин, водеща до намалени инсулинови нужди. Регулиране на дозата също може да се изисква, например, ако

* теглото на пациента се промени,
* начинът на живот на пациента се промени,
* възникнат други обстоятелства, които могат да повишат чувствителността към хипо- или хипергликемия (вж. точка 4.4).

### Специални популации

*Популация в старческа възраст (>65-годишна възраст)*

При хора в старческа възраст, прогресивното влошаване на бъбречната функция може да доведе до стабилно намаляване на инсулиновите нужди.

*Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане, инсулиновите нужди могат да бъдат намалени поради намален метаболизъм на инсулина.

*Чернодробно увреждане*

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, инсулиновите нужди могат да бъдат намалени поради намален капацитет за глюконеогенеза и намален метаболизъм на инсулина.

### Начин на приложение

Insuman Comb 25 не трябва да се прилага венозно и не трябва да се използва с инфузионни помпи или външни, или имплантирани инсулинови помпи.

Insuman Comb 25 се прилага подкожно. Insuman Comb 25 никога не трябва да се инжектира венозно.

Абсорбцията на инсулин, и оттук ефектът на понижаване на кръвната захар може да се различава в различните области на инжектиране (напр. коремна стена в сравнение с бедро). Местата на инжектиране в рамките на една област на инжектиране трябва да се сменят при всяко следващо инжектиране, за да се намали рискът от липодистрофия и кожна амилоидоза (вж. точки 4.4 и 4.8).

*Insuman Comb 25 40 IU/ml във флакон*

Трябва да се използват само спринцовки, предназначени за тази концентрация инсулин (40 IU на ml). Тези спринцовки не трябва да съдържат друг лекарствен продукт или остатъци от него (напр. следи от хепарин).

*Insuman Comb 25 100 IU/ml във флакон*

Трябва да се използват само спринцовки, предназначени за тази концентрация инсулин (100 IU на ml). Тези спринцовки не трябва да съдържат друг лекарствен продукт или остатъци от него (напр. следи от хепарин).

Insuman Comb 25 100 IU/ml в патрон

Insuman Comb 25 100 IU/ml в патрони е подходящ само за подкожни инжекции с писалка за многократна употреба. Ако е необходимо приложение със спринцовка, интравенозна инжекция или инфузионна помпа, трябва да се използва флакон (вж. точка 4.4).

Insuman Comb 25 SoloStar 100 IU/ml в предварително напълнена писалка

Insuman Comb 25 SoloStar 100 IU/ml в предварително напълнена писалка е подходящ само за подкожни инжекции. Ако е необходимо приложение със спринцовка, интравенозна инжекция или инфузионна помпа, трябва да се използва флакон (вж. точка 4.4).

Преди да се използва SoloStar, трябва внимателно да се прочетат инструкциите за употреба, включени в листовката за пациента.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациенти, свръхчувствителни към Insuman Comb 25, за които липсва по-добре поносим лекарствен продукт, трябва да продължат лечението само под стриктно медицинско наблюдение и когато е необходимо, в комбинация с антиалергично лечение.

При пациенти, алергични към животински инсулин, се препоръчва интрадермален кожен тест преди преминаване на Insuman Comb 25, тъй като може да възникнат имунологични кръстосани реакции.

В случай на недостатъчен глюкозен контрол или тенденция към хипер- или хипогликемични епизоди, трябва да се обсъди спазването на предписания режим от пациента, инжекционните места, правилната инжекционна техника и всички свързани фактори, преди да се вземе предвид промяна на дозата.

### Преминаване на Insuman Comb 25

Преминаването на пациент към друг тип или друга търговска марка инсулин трябва да се прави при стриктно медицинско наблюдение. Промени на количеството на активното вещество в дозова единица, търговската марка (производителя), типа (обикновен, NPH, ленте инсулин, дългодействащ, и т.н.), произхода (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство, може да доведе до необходимост от промяна в дозата.

Необходимостта да се регулира (напр. намали) дозата може да стане очевидна веднага след преминаването. Тя може да се прояви и постепенно в продължение на няколко седмици.

След преминаване от животински на човешки инсулин, може да се наложи намаляване на дозата най-вече при пациенти, които

* са били преди това контролирани на доста ниски глюкозни нива,
* имат тенденция към хипогликемия
* преди това са се нуждаели от високи дози инсулин поради наличието на инсулинови антитела.

Препоръчва се стриктно метаболитно проследяване по време на прехода и в първите седмици след него. При пациенти, които се нуждаят от високи дози инсулин поради наличие на инсулинови антитела, трябва да се обмисли преминаване от един вид на друг под медицинско наблюдение в болнична или подобна обстановка.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани непрекъснато да редуват мястото на инжектиране, за да се намали рискът от развитие на липодистрофия и кожна амилоидоза. Има потенциален риск от забавена абсорбция на инсулин и влошен гликемичен контрол след инжектиране на инсулин на места с тези реакции. Има съобщения, че внезапната промяна на мястото на инжектиране в незасегната зона води до хипогликемия. Препоръчва се проследяване на кръвната захар след промяна на мястото на инжектиране и може да се обмисли коригиране на дозата на антидиабетните лекарства.

### Хипогликемия

Хипогликемия може да възникне ако дозата инсулин е прекалено висока спрямо нуждата от инсулин.

Трябва да се обърне специално внимание, като се препоръчва интензивно проследяване на кръвната захар при пациенти, при които хипогликемичните епизоди могат да бъдат от особено клинично значение, като например пациенти със значителна стеноза на коронарните артерии или съдовете на мозъка (риск от сърдечни или мозъчни усложнения на хипогликемията), също и пациенти с пролиферативна ретинопатия, особено нелекувани с фотокоагулация (риск от преходна амавроза поради хипогликемия).

Пациентите трябва да са запознати с обстоятелствата, при които предупредителните симптоми на хипогликемията са слабо изразени. Предупредителните симптоми на хипогликемия могат да бъдат променени, да са по-слабо изразени или да липсват при определени рискови групи. Те включват пациенти:

* при които гликемичният контрол е подчертано подобрен,
* при които хипогликемията се развива постепенно,
* които са в старческа възраст,
* след преминаване от животински инсулин на човешки инсулин,
* при които е налице автономна невропатия,
* с дългогодишен диабет,
* страдащи от психично заболяване,
* получаващи едновременно лечение с някои други лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Подобни състояния могат да доведат до тежка хипогликемия (възможно и загуба на съзнание), преди пациентът да усети хипогликемията.

Ако бъдат отбелязани нормални или снижени стойности на гликиран хемоглобин, трябва да се има предвид възможността за повтарящи се, неразпознати (особено нощни) епизоди на хипогликемия.

Придържането на пациента към схемата на прилагане и диетичния режим, правилното приложение на инсулина и познаването на хипогликемичните симптоми са съществени за намаляването на риска от хипогликемия. Факторите, увеличаващи податливостта към хипогликемия изискват особено стриктно проследяване и могат да наложат регулиране на дозата. Те включват:

* промяна на областта на инжектиране,
* подобрена чувствителност към инсулин (напр. чрез премахване на стресовите фактори),
* необичайна, увеличена или удължена физическа активност,
* интеркурентни заболявания (напр. повръщане, диария),
* недостатъчен прием на храна,
* пропускане на хранения,
* консумация на алкохол,
* някои некомпенсирани ендокринни нарушения (напр. при хипотиреоидизъм и при предна хипофизарна или адренокортикална недостатъчност),
* едновременно лечение с някои други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

### Интеркурентни заболявания

Интеркурентните заболявания налагат интензивно метаболитно проследяване. В много случаи са показани изследвания на урината за кетонни тела и често е необходимо да се регулира дозата инсулин. Често инсулиновата нужда е повишена. Пациенти с диабет тип 1 трябва да продължат да консумират редовно поне малко количество въглехидрати, дори ако са в състояние да приемат съвсем малко или никаква храна, или повръщат и т.н., като никога не трябва да пропускат инсулина напълно.

Insuman Comb 25 100 IU/ml в патрон

*Писалки за патрони с Insuman Comb 25 100 IU/ml*

Insuman Comb 25 100 IU/ml в патрони е подходящ само за подкожни инжекции с писалка за многократна употреба. Ако е необходимо приложение със спринцовка, интравенозна инжекция или инфузионна помпа, трябва да се използва флакон.

Патроните с Insuman Comb 25 трябва да се използват само със следните писалки:

* JuniorSTAR, която доставя Insuman Comb 25 по 0,5 единици при всяка стъпка на увеличение на дозата
* ClikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar и AllStar PRO, като всички доставят Insuman Comb 25 по 1 единица при всяка стъпка на увеличение на дозата.

Тези патрони не трябва да се използват с която и да е писалка за многократна употреба, тъй като точността при дозиране е установена само при изброените писалки.

Не всички видове от тези писалки могат да се продават във Вашата страна (вж. точки 4.2 и 6.6).

Insuman Comb 25 SoloStar 100 IU/ml в предварително напълнена писалка

*Работа с писалката*

Insuman Comb 25 SoloStar 100 IU/ml в предварително напълнена писалка е подходящ само за подкожни инжекции. Ако е необходимо приложение със спринцовка, интравенозна инжекция или инфузионна помпа, трябва да се използва флакон (вж. точка 4.2). Преди да се използва SoloStar, трябва внимателно да се прочетат инструкциите за употреба, включени в листовката за пациента. SoloStar трябва да се използва както е препоръчано в тези инструкции за употреба (вж. точка 6.6).

### Грешки при лечението

Съобщавани са грешки при лечението, при които случайно са прилагани други състави на Insuman или други инсулини. Етикетът на инсулина трябва винаги да се проверява преди всяка инжекция, за да се избегнат грешки при лечението между човешки инсулин и други инсулини.

### Комбинация на Insuman с пиоглитазон

Съобщавани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пиоглитазон в комбинация с инсулин, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, когато се обсъжда лечение с комбинация от пиоглитазон и Insuman. Ако комбинацията се използва, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, увеличаване на теглото и оток. Ако настъпи влошаване на сърдечните симптоми, лечението с пиоглитазон трябва да се прекрати.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Редица вещества повлияват глюкозния метаболизъм и могат да наложат регулиране на дозата на човешкия инсулин.

Веществата, които могат да усилят понижаващия кръвната захар ефект и да увеличат податливостта към хипогликемия включват перорални антидиабетни лекарствени продукти, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), дизопирамид, фибрати, флуоксетин, моноаминооксидазни (MAO) инхибитори, пентоксифилин, пропоксифен, салицилати и сулфонамидни антибиотици.

Веществата, които могат да намалят понижаващия кръвната захар ефект, включват кортикостероиди, даназол, диазоксид, диуретици, глюкагон, изониазид, естрогени и прогестагени (напр. в пероралните контрацептиви), фенотиазинови деривати, соматропин, симпатикомиметични лекарствени продукти (напр. епинефрин [адреналин], салбутамол, тербуталин), тиреоидни хормони, протеазни инхибитори и атипични антипсихотични лекарствени продукти (напр. оланзапин и клозапин).

Бета-блокери, клонидин, литиеви соли и алкохол могат или да потенцират, или да отслабят понижаващия кръвната захар ефект на инсулина. Пентамидин може да предизвика хипогликемия, която понякога може да бъде последвана от хипергликемия.

В допълнение към това, под въздействието на симпатиколитични лекарствени продукти, като например бета-блокери, клонидин, гванетидин и резерпин, признаците на адренергична контрарегулация могат да бъдат намалени или да липсват.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

За човешки инсулин няма клинични данни за експонирани бременности. Инсулинът не преминава плацентарната бариера. Предписването на бременни жени трябва да става с повишено внимание.

При пациентки със съществуващ преди бременността диабет или гестационен диабет е особено важно да се поддържа добър метаболитен контрол през цялата бременност. Инсулиновите нужди може да се понижат по време на първия триместър и по принцип се повишават през втория и третия триместър. Непосредствено след раждането, инсулиновите нужди спадат рязко (повишен риск от хипогликемия). Внимателното проследяване на кръвната захар е от съществено значение.

### Кърмене

Не се очакват ефекти върху кърмачето. Insuman Comb 25 може да се използва по време на кърмене. При жени, които кърмят, може да се наложи регулиране на инсулиновата доза и диетата.

### Фертилитет

Няма клинични данни или данни от проучвания при животни с човешки инсулин по отношение на мъжкия или женския фертилитет.

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

Способността на пациентите за концентрация и реагиране може да бъде нарушена в резултат на хипогликемия или хипергликемия, или например в резултат на зрително увреждане. Това може да представлява опасност в ситуации, когато тези способности са от особена важност (напр. шофиране на кола или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно при тези, които са с нарушен или липсващ усет за предупредителните симптоми на хипогликемия, или имат чести епизоди на хипогликемия. Трябва да се обсъди доколко е препоръчително да се шофира или да се работи с машини при тези обстоятелства.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Хипогликемия, която по принцип е най-честата нежелана реакция на инсулиновата терапия, може да възникне, ако дозата инсулин е прекалено висока спрямо нуждата от инсулин. При клиничните проучвания и по време на маркетингова употреба честотата варира в зависимост от популацията пациенти и схемите на прилагане. Ето защо не може да се представи специфична честота.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните свързани нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания са изброени по- долу по системо-органен клас и в низходяща честота: много чести (≥1/10); чести: (>1/100 до <1/10); нечести (≥ 1/1 000 до ≤1/100); редки (≥1/10 000 до ≤1/1 000); много редки (≤1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Системо-органни класове по MedDRA** | **Чести** | **Нечести** | **С неизвестна честота** |
| **Нарушения на имунната система** |  | Шок | Алергични реакции от бърз тип (хипотония, ангионевротичен едем, бронхоспазъм, генерализирани кожни реакции); Анти-инсулинови антитела |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | Оток |  | Хипогликемия;  Задръжка на натрий |
| **Нарушения на очите** |  |  | Пролиферативна ретинопатия; Диабетна ретинопатия;  Зрително увреждане |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** |  |  | Липодистрофия;  кожна амилоидоза |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | Реакции на мястото на инжектиране | Уртикария на мястото на инжектиране | Възпаление на мястото на инжектиране;  Болка на мястото на инжектиране;  Сърбеж на мястото на инжектиране;  Еритема на мястото на инжектиране;  Подуване на мястото на инжектиране |

### Описание на избрани нежелани реакции

*Нарушения на имунната система*

Алергичните реакции от бърз тип към инсулин или към помощните вещества могат да бъдат животозастрашаващи.

Приложението на инсулин може да предизвика образуване на анти-инсулинови антитела. В редки случаи, наличието на такива анти-инсулинови антитела може да наложи промяна в дозата на инсулина с оглед корекция на склонността към хипер- или хипогликемия.

*Нарушения на метаболизма и храненето*

Тежките пристъпи на хипогликемия, особено ако се повтарят, могат да доведат до неврологично увреждане. Продължителните или тежки хипогликемични епизоди могат да бъдат животозастрашаващи.

При много пациенти, признаците и симптомите на невроглюкопения се предхождат от признаци на адренергична контрарегулация. По принцип, колкото по-голямо и по-бързо е спадането на кръвната захар, толкова по-подчертани са явленията на контрарегулация и нейните симптоми.

Инсулинът може да предизвика задръжка на натрий и оток, особено ако предишния лош метаболитен контрол се подобри чрез интензифицирана инсулинова терапия.

*Нарушения на очите*

Изразена промяна в гликемичния контрол може да предизвика временно зрително увреждане, поради временна промяна в тургора и рефракционния индекс на лещата.

Дългосрочно подобреният гликемичен контрол понижава риска от прогресиране на диабетната ретинопатия. Интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобрение в гликемичния контрол обаче, може да доведе до временно влошаване на диабетната ретинопатия.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

На мястото на инжектиране може да възникне липодистрофия и кожна амилоидоза и локалната абсорбция на инсулин да се забави. Непрекъснатото редуване на мястото на инжектиране в дадената област на инжектиране може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции (вж. точка 4.4).

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Повечето леки реакции спрямо инсулини на мястото на инжектиране обикновено преминават за няколко дни до няколко седмици.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

## 4.9. Предозиране

### Симптоми

Предозирането на инсулин може да доведе до тежка и понякога дълготрайна и животозастрашаваща хипогликемия.

### Овладяване

Леките епизоди на хипогликемия обикновено могат да бъдат лекувани с перорален прием на въглехидрати. Може да бъде необходимо регулиране на схемата на прилагане на лекарствения продукт, начина на хранене или физическата активност.

По-тежките епизоди с кома, припадък или неврологично увреждане могат да бъдат лекувани с глюкагон интрамускулно/подкожно, или с концентрирана глюкоза интравенозно. Може да е необходимо поддържане на въглехидратния прием и наблюдение, защото хипогликемията може да възникне отново след явно клинично възстановяване.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инжекционни инсулини и аналози, интермедиерно действащи, комбинирани с бързо действащи, ATC код: A10AD01

### Механизъм на действие

Инсулинът

* понижава кръвната захар и повишава анаболните ефекти, както и понижава катаболните ефекти,
* увеличава транспорта на глюкоза в клетките, както и образуването на гликоген в мускулите и черния дроб, и подобрява усвояването на пируват. Той инхибира гликогенолизата и глюконеогенезата,
* увеличава липогенезата в черния дроб и мастната тъкан и инхибира липолизата,
* повишава поемането на аминокиселини в клетките и повишава синтеза на белтъци,
* усилва поемането на калий в клетките.

### Фармакодинамични ефекти

Insuman Comb 25 (бифазна изофан инсулинова суспензия с 25% разтворен инсулин) е инсулин с постепенно начало и голяма продължителност на действие. След подкожно инжектиране, началото на действие е в рамките на 30 до 60 минути, фазата на максимално действие е между 2 и 4 часа след инжектиране, а продължителността на действие е 12 до 19 часа.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

При здрави индивиди, серумният полуживот на инсулин е приблизително 4 до 6 минути. Той е по-дълъг при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност. Трябва да се отбележи обаче, че фармакокинетиката на инсулин не отразява метаболитното му действие.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност е изследвана след подкожно приложение при плъхове. Не са открити данни за токсични ефекти. Проучванията на фармакодинамичните ефекти след подкожно приложение при зайци и кучета са показали очакваните реакции на хипогликемия.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Германия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/030/043

EU/1/97/030/044

EU/1/97/030/045

EU/1/97/030/046

EU/1/97/030/047

EU/1/97/030/061

EU/1/97/030/062

EU/1/97/030/088

EU/1/97/030/093

EU/1/97/030/098

EU/1/97/030/158

EU/1/97/030/159

EU/1/97/030/160

EU/1/97/030/161

EU/1/97/030/162

EU/1/97/030/163

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 1997 г.

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2007 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/)