

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

АЗАТРИЛ®
AZATRIL®

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	№ 6699, 21. 01. 2010
Одобрено	45/14.12.09
	ру-9900192/ 21. 01. 2010

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АЗАТРИЛ 250 mg твърди капсули
AZATRIL 250 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа азитромицин дихидрат (*azithromycin dihydrate*), екв. на 250 mg азитромицин (*azithromycin*)

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

Описание – трърди, цилиндрични, желатинови капсули; цвят- розов.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Азатрил® е показан за лечение на инфекции, когато е известно или се подозира, че са предизвикани от един или повече, чувствителни към действието на азитромицин микроорганизми (вж. т. 5.1 Фармакодинамични свойства) със следната локализация:

- Горни дихателни пътища – като алтернатива на пеницилиновата терапия при остри тонзилофарингити, синусити и отити на средното ухо;
- Долни дихателни пътища – бактериален бронхит и пневмония (лека и умерено тежка форма), атипична пневмония, ХОББ в стадий на екзацербация;
- Кожа и подкожни тъкани – еризипел, импетиго и вторична пиодермия, еритема хроника мигранс;
- Полово предавани болести – неусложнени уретрити и цервицити, предизвикани от *Chlamydia trachomatis*; гонококов уретрит и цервицит;
- Язвена болест и хроничен гастро-дуоденит за ерадикация на *Helicobacter pylori*.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Азатрил трябва да се прилага като еднократна дневна доза. Както редица други антибиотици продуктът трябва да се приема най-малко един час преди или два часа след храна.

Деца с телесно тегло над 45 kg и възрастни, включително лица в напреднала възраст

Общата курсова доза азитромицин е 1500 mg, която трябва да бъде приета в продължение на 3 дни (500 mg еднократно дневно).

При неусложнени полово предавани болести, причинени от *Chlamydia trachomatis*, терапевтичната доза е 1000 mg, приета еднократно.

Язвена болест и хронични гастро-дуоденити за ерадикация на *Helicobacter pylori* – 1 g еднократно дневно в продължение на 3 дни в комплексна терапия с Амоксицилин 1 g два пъти дневно или метронидазол 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни и Омепразол 20 mg двукратно дневно или друг блокатор на протонната помпа в подходяща дозировка в продължение на 7 дни.

Деца с телесно тегло под 45 kg

Азатрил капсули не са подходящи за деца с тегло под 45 kg. Препоръчва се приложението на азитромицин под формата на перорална суспензия.

В детската възраст препоръчваната лечебна доза е 10 mg/kg, еднократно дневно в продължение на 3 дни.

Бъбречна недостатъчност

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни нарушения (креатининов клирънс > 40 ml/min). Необходимо е внимание, когато азитромицин се прилага при



пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 40 ml/min) (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Чернодробна недостатъчност

Поради това, че азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира с жлъчката, продуктът не трябва да се прилага при пациенти с тежки чернодробни заболявания. Не са провеждани изследвания, свързани с прилагане на азитромицин при тази група пациенти.

4.3. Противопоказания

Продуктът е противопоказан при свръхчувствителност към азитромицин, към някой от другите компоненти на продукта или към макролидни или кетолидни антибиотици.

Поради съществуваща теоретична възможност от развитие на ергогизъм, Азатрин не трябва да се прилага едновременно с лекарства, съдържащи ерготаминови производни.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пневмония, придобита в обществото

При лечение на пневмония трябва да се има пред вид, че азитромицин капсули са ефективни за лечението на пневмония, придобита в обществото, причинена от *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *S. pneumoniae* при пациенти, при които е подходящо перорално лечение. Този продукт не трябва да бъде използван за лечение на пневмония при пациенти, които не могат приемат перорално лечение поради наличие на тежки заболявания и при наличие на рискови фактори, като цистична фиброза, назокомиални инфекции, известна или суспектна бактериемия; при пациенти, които се нуждаят от хоспитализация; лица в напреднала възраст и пациенти с хипотрофия; пациенти с имунен дефицит.

Алергични реакции

Подобно на еритромицин и други макролидни антибиотици, след прием на азитромицин макар и рядко са съобщени сериозни алергични реакции, вкл. ангионевротичен оток и анафилаксия (в редки случаи с фатален изход). Някои от тези реакции имат възобновяваща се симптоматика, което изисква удължаване на периода за наблюдение и лечение.

При поява на реакции на свръхчувствителност, приложението на продукта трябва да бъде преустановено и да бъде приложено симптоматично лечение. Поради дългия тъканен полуживот на азитромицин, клиничните прояви на свръхчувствителност могат да персистират и след преустановяване на антиалергичното лечение.

Сърдечни усложнения

Удължена сърдечна реполаризация и удължен QT интервал, повишаващи риска от развитие на сърдечна аритмия и ритъмни нарушения от тип „torsades de pointes”, са били наблюдавани при лечение с други макролиди. Подобен ефект не може да бъде напълно изключен при лечение с азитромицин при пациенти с повишен риск от удължена сърдечна реполаризация (вж. т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Суперинфекции

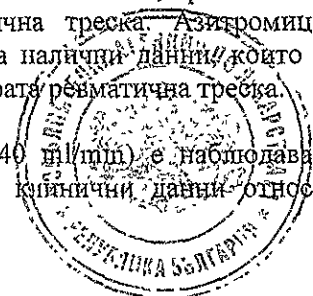
Както при всеки антибиотик, се препоръчва наблюдение за появи на симптоми на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми, вкл. гъбички. При лечение с азитромицин съществува възможност от развитие на суперинфекции (вкл. гъбични инфекции). Възможно е развитие на псевдомембранозен колит, както и при лечение с други антибиотични препарати, който може да бъде с различна тежест. Леки клинични форми обикновено не се проявяват след прекратяване приема на продукта; средно тежките и тежки форми изискват лечение с електролитни разтвори, аминокиселинни разтвори и такива за парентерално хранене, антибактериални средства с висока антибактериална активност спрямо *Clostridium difficile*.

Стрептококови инфекции

Пеницилин обикновено е средство на първи избор за лечение на фарингити/тонзилити, причинени от *Streptococcus pyogenes*, както и за профилактика на остра ревматична треска. Азитромицин обикновено е ефективен спрямо стрептококите в орофаринкса, но няма налични данни, които да показват ефикасността на азитромицин по отношение превенцията на остра ревматична треска.

Бъбречни нарушения

При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 40 ml/min) е наблюдавано повишаване с 33% на системната експозиция на азитромицин. Няма клинични данни относно



безопасното приложение на азитромицин при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, поради което продуктът трябва да се прилага в тези случаи с особено внимание. Не е необходима корекция на дозата при средна и лека степен на бъбречна недостатъчност (креатиниво клирънс > 40 ml/min).

Чернодробни нарушения

Внимание и ограничаване на лечение с азитромицин е необходимо при бъбречни заболявания с изразено нарушение на чернодробните функции и холестаза, тъй като елиминирането на азитромицин се реализира основно чрез черния дроб.

Други

Наличието на пшеничено нишесте в продукта може да влоши състоянието при лица с глутенова ентеропатия.

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

Антиациди

Едновременното приложение с алуминий или магнезий-съдържащи антиациди не води до промяна в бионаличността на азитромицин, въпреки че води до намаляване на максималните плазмени концентрации на азитромицин ($\approx 30\%$). Азитромицин трябва да се приема 2 часа преди или след перорално приложение на антиацидни продукти.

Бромокриптин

Комбинацията азитромицин и бромокриптин може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на двете вещества.

Карбамазепин

В клинично изпитване за определяне на взаимодействия на фармакокинетично ниво при здрави доброволци не е наблюдаван сигнификантен ефект по отношение повлияване плазмените нива на карбамазепин или неговите активни метаболити от азитромицин.

Циметидин

Циметидин, приложен 2 часа преди приема на азитромицин не повлиява негативно неговата фармакокинетика.

Дизаприд

Едновременното приложение с дизаприд може да доведе до нарушения в сърдечния ритъм.

Циклоспорин

Във фармакокинетично клинично изпитване със здрави доброволци, където е прилагана перорална дневна доза азитромицин 500 mg в продължение на 3 дни след което е прилагана единична орална доза 10 mg/kg циклоспорин, е установено сигнификантно повишаване стойностите на C_{max} и AUC_{0-5} за циклоспорин (с 24% и 21% съответно), въпреки че сигнификантни промени не са наблюдавани по отношение стойностите на $AUC_{0-\infty}$.

Следователно, необходима е внимателна преценка преди решение за едновременно приложение на двете лекарства. Ако едновременното им приложение е необходимо, нивата на циклоспорин трябва да бъдат мониторираны и дозата коригирана съответно.

Дигоксин

Има съобщения, че някои макролидни антибиотици нарушават чревния метаболизъм на дигоксин при някои пациенти. Трябва да бъде взета пред вид възможността от покачване на дигоксиновите нива при пациенти получаващи едновременно азитромицин и дигоксин и в тези случаи да влезе в съображение мониториране плазмените нива на дигоксин.

Ерготаминови деривати

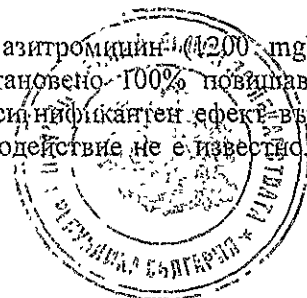
Поради съществуваща теоретична възможност от развитие на ерготизъм, азитромицин не трябва да бъде прилаган едновременно с продукти, съдържащи ерготаминови деривати.

Метилпреднизолон

В клинично изпитване за изследване на фармакокинетиката при здрави доброволци азитромицин не е показал сигнификантен ефект върху фармакокинетичното поведение на метилпреднизолон.

Нелфинавир

В изследване при 12 здрави доброволци приемащи едновременно азитромицин (1200 mg) и нелфинавир в steady state условия (750 mg три пъти дневно) е установено 100% повишаване резорбцията на азитромицин и неговата бионаличност. Не е отчетен сигнификантен ефект върху степента на резорбция и клирънса. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно, но



въпреки това е необходимо внимание в случаите на приложение на азитромицин при пациенти, приемащи нелфинавир.

Терфенадин

Поради опасност от сериозни ритъмни нарушения вторично водещи до удължаване на QTc интервала при пациенти приемащи други антибактериални средства едновременно с терфенадин, са били проведени клинични изпитвания за изследване на фармакокинетичните взаимодействия. Тези изследвания не са установили доказателства за взаимодействия между азитромицин и терфенадин. В някои случаи не е било възможно да се изключи напълно вероятността от взаимодействия, но не са установени конкретни доказателства за тяхната проява. Както и при другите макролиди, азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при комбиниране с терфенадин.

Теофилин

Плазмените нива на теофилин могат да бъдат повишени при пациенти, приемащи азитромицин.

Кумаринови орални антикоагуланти

Във фармакодинамично клинично изследване е установено, че азитромицин не нарушава антикоагулантния ефект на единична доза от 15 mg варфарин при здрави доброволци. Има постмаркетингови съобщения за потенцирана антикоагулация в случаи на едновременно приложение на азитромицин с орални антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки, че причинна връзка не е установена, се препоръчва често мониториране на протромбиновото време, когато азитромицин се прилага при пациенти получаващи орални антикоагуланти от кумаринов тип.

Зидовудин

Единична доза от 1000 mg и многократни дози от 1200 mg и 600 mg азитромицин не повлияват плазмената фармакокинетика или уринната екскреция на зидовудин или неговите глюкуронирани метаболити. Освен това приложението на азитромицин повишава концентрацията на фосфорилирания зидовудин, клинично активния метаболит, в мононуклеарните клетки на периферната кръв. Клиничното значение на този факт е неясен, но може би е от полза за пациента.

Диданозин

Едновременното приложение на дневна доза от 1200 mg азитромицин с диданозин при 6 лица не е довело ефект върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

Рифабутин

При едновременно приложение на азитромицин и рифабутин не се повлияват серумните концентрации на двете лекарства.

Установена е неутропения при лица, приемащи терапия, включваща азитромицин и рифабутин. Неутропенията по-скоро се свързва с приема на рифабутин, като не е установена причинна връзка с комбинацията му с азитромицин (вж. т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Изследвания върху репродукцията при животни са недостатъчни от гледна точка на оценка за ефектите върху бременността, ембрио/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие. Потенциалният риск при човека не е установен.

Азитромицин не трябва да се прилага по време на бременност с изключение на случаите на ясна необходимост.

Кърмене

Има недостатъчна, ограничена информация относно екскрецията на азитромицин в кърмата при човека и бозайниците. Не може да бъде изключен риск за кърмачето. Решението за продължаване/прекъсване на кърменето или за продължаване/прекъсване на лечението с азитромицин трябва да бъде направено след преценка на ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с азитромицин за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за никакви ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

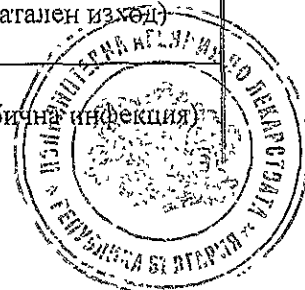
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следната терминология е била използвана при класифицирането на нежеланите ефекти по отношение на тяхната честота: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1,000$ to



<1/100), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), неизвестни (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

<p>Нарушения на кръвта и лимфната система Редки</p>	<p>Тромбоцитопения, неутропения, но не е потвърдена причинно-следствената връзка с приема на азитромицин</p>
<p>Сърдечни нарушения Редки</p>	<p>Сърцебиене, аритмия, включително нарушения в ритъма на сърдечните камери, удължаване на QT-интервала, тежки ритъмни нарушения от тип Torsade de Pointes</p>
<p>Нарушения на ухото и лабиринта Редки</p>	<p>Замаяност, световъртеж, нарушения на слуха, звънене и шум в ушите (по-голяма част от тези нарушения имат преходен характер и се проявяват при прием на високи дози и за продължителен период от време)</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Гадене, повръщане, диария, коремен дискомфорт (болки/спазми) Кашави изпражнения, газове, нарушено храносмилане, безапетитие, повишена киселинност Обезцветяване на езика, възпаление на панкреаса, има съобщения за поява мелена, развитие на т.н. псевдомембранозен колит</p>
<p>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Редки</p>	<p>Неразположение, уморяемост, гръдна болка</p>
<p>Жлъчно-чернодробни нарушения Чести</p> <p>Редки</p>	<p>Повишени стойности на чернодробните ензими</p> <p>Нарушения на чернодробната функция, вкл. хепатит и жълтеница. Редки случаи на чернодробна некроза и нарушения на чернодробната функция, които в някои случаи могат да доведат до фатален изход.</p>
<p>Нарушения на имунната система Редки</p>	<p>Анафилактични реакции, вкл. алергичен шок (в редки случаи с фатален изход)</p>
<p>Инфекции и инфестации Нечести</p>	<p>Вагинит, кандидоза (гъбична инфекция)</p>



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Редки	Артралгия (ставна болка)
Нарушения на нервната система Нечести Редки	Главоболие, замаяност, световъртеж, тръпнене/мравучкане, промяна на вкуса и обонянието, сънливост Гърчове, свръхактивност, краткотрайна загуба на съзнание
Психични нарушения Нечести Редки	Нервност Аресивност, безпокойство, тревожност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Редки	Нефрит и остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Нечести Редки	Сърбеж, обрив, уртикария Алергични реакции, вкл. ангиоедем, фоточувствителност, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson syndrome, токсична епидермална некролиза
Съдови нарушения Редки	Хипотония

4.9. Предозиране

Нежеланите явления, наблюдавани при прием на дози, значително надвишаващи препоръчаните терапевтични са подобни на тези при обичайните терапевтични дози. Типичните симптоми при предозиране с макролидни антибиотици включват загуба на слуха, тежко повръщане, гадене и диария. В случай на предозиране се изисква приложение на медицински въглен, общо симптоматично лечение и допълнителни поддържащи мероприятия по отношение на жизнените функции, трябва да влязат в съображение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиинфекциозни средства за системно приложение, Макролиди.

АТС код: J01FA10

Механизъм на действие

Азитромицин е макролиден антибиотик, принадлежащ към групата на азалидите. Молекулата му е получена чрез добавяне на азотен атом към лактонния пръстен на еритромицин А. Химическото му наименование е 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Молекулното тегло е 749.0. Механизмът на действие на азитромицин основно се дължи на потискане на бактериалния протеинов синтез в резултат на свързване с рибозомната 50s субединица и инхибиране на цитоплазматичната транслокация.



Механизъм на възникване на резистентност

Резистентността към азитромицин може да бъде вродена или придобита. Съществуват три основни механизма на развитие на резистентност при бактериите: промяна в мястото на действие, промяна в транспортните механизми на антибиотика и модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност е установена при *Streptococcus pneumoniae*, β -хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентните щамове на *S. aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин и други макролидни антибиотици и линкозамиди.

Граници на чувствителност

Границите на чувствителност към азитромицин за типични бактериални патогени са:

NCCLS:

- Чувствителен ≤ 2 mg/l; Резистентен ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus* spp.: Чувствителен ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*:
Чувствителен ≤ 0.5 mg/l; Резистентен ≥ 2 mg/l

Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и времево за определени видове, като по тази причина информация за конкретната страна или регион относно резистентността трябва да влиза в съображение особено при лечението на тежки инфекции. Необходимо е да се потърси експертен съвет, в случай, че преобладаващата локална резистентност поставя под въпрос ефективността от използването на азитромицин.

Антибактериален спектър на Азитромицин

Чувствителни микроорганизми

Аеробни Gram+ микроорганизми

Staphylococcus aureus

Methicillin-susceptible

Streptococcus pneumoniae

Penicillin-susceptible

Streptococcus pyogenes (Група А)

Аеробни Gram- микроорганизми

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Porphyromonas spp.

Други микроорганизми

Chlamydia trachomatis

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Аеробни Gram+ микроорганизми

Streptococcus pneumoniae

Penicillin-intermediate

Penicillin-resistant

Микроорганизми с вродена резистентност

Аеробни Gram+ микроорганизми - *Enterococcus faecalis*, Staphylococci MRSA, MRSE*

Анаеробни микроорганизми – група на *Bacteroides fragilis* group

* метицилин-резистентните staphylococci имат много широко разпространена придобита резистентност към макролиди и са поставени в тази група, защото те са много рядко чувствителни към азитромицин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Бионаличността след орално приложение е приблизително 37%. Максимални плазмени концентрации се достигат 2-3 часа след приема на лекарствения продукт.

Разпределение



Орално приложеният азитромицин се разпределя широко в тялото. Във фармакокинетични изследвания е установено, че измерените в тъканите концентрации на азитромицин са значимо по-високи (около 50 пъти) от тези измерени в плазма, което показва, че активното вещество силно се свързва с тъканите.

Свързването с плазмените протеини варира в зависимост от плазмената концентрация и е в границите на 12% при плазмена концентрация от 0.5 µg/ml до 52% при концентрация от 0.05 µg азитромицин/ml серум. Средният обем на разпределение в steady state (V_{Vss}) е бил изчислен на 31.1 l/kg.

Елиминиране

Терминалният плазмен полуживот в значителна степен рефлектира върху полуживота на елиминиране от тъканите, който е от 2 до 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приложената доза азитромицин се екскретира в непроменен вид с урината в продължение на 3 дни. Особено високи концентрации на непроменен азитромицин са били намерени в човешката жлъчка. Освен това в жлъчката са били намерени десет метаболита, които са образувани по пътя на N- и O-деметирането, хидроксилиране на дезозамини и агликонови пръстени и чрез разпадане на кладинозни конюгати. Сравнението на резултатите от течната хроматография и микробиологичния анализ е показал, че метаболитите на азитромицин не са микробиологично активни.

При изпитвания върху животни, високи концентрации на азитромицин са били установени във фагоцитите. Установено е също така, че по време на активната фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с тези, освободени от неактивни фагоцити. В животински модели това води до създаване на по-високи концентрации азитромицин в мястото на инфекцията.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Азитромицин се характеризира с ниска токсичност (LD₅₀, орално приложение при мишки и плъхове - > 2000 mg/kg т.м.). Клинична картина на интоксикацията – клонични гърчове и диспнея, последвани от летален изход.

Приложението на многократни дози в хронични опити върху плъхове и кучета, третирани с дози от порядъка на 200 mg/kg т.т. дневно, води до установима транзиторна липидна инфилтрация на черния дроб и доза- и време-свързано покачване на плазмените нива на чернодробните ензими.

Азитромицин може да индуцира установимо увреждане (понижаване) на фертилитета, ако се прилага за дълъг период в дневни дози от 20 и 30 mg/kg т., като ефектът е доза-зависим. Дози от порядъка на 10 mg/kg т.м. нямат ефект върху репродуктивната функция при изследваните животни.

Азитромицин, приложен върху мишки и плъхове в дневни дози 10-200 mg/kg т.м. по време на органогенезата не е показал фетотоксични и тератогенни ефекти. Не са установени негативни ефекти при женски животни и тяхното потомство, свързани с азитромицин. Новородените не са показали по-висока чувствителност към ефектите на азитромицин в сравнение с възрастни животни.

Азитромицин не е показал генотоксична активност в условия *in vitro* и в опити при бозайници. Не са потвърдени мутагенни и карциногенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза, безводна

Пшенично нишесте

Магнезиев стеарат;

Натриев лаурилсулфат.

Състав на твърдата желатинова капсула

Азорубин Е 122

Титанов диоксид Е171

Желатин

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Две (2) години.



6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Твърди желатинови капсули по 6 или 8 броя в блистер от PVC/Al фолио.

1 блистер с листовка/информация за потребителя в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД

Ул. «Атанас Дуков» №29

София, България

Тел. 02 9 321 762

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 9900192/01.11.2004

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

01.11.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2009

