КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020149
Разрешение № BG/MA/MP-17044
Одобрение № / 16. 12. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РУЛИД 150 mg, филмирани таблетки
RULID 150 mg, film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg рокситромицин (roxithromycin).
Помощно вещество с известно действие: глюкоза, пропилен гликол, полоксамер
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Бяла, двойно изпъкнала, цилиндрична, филмирана таблетка, с диаметър 9 mm, от едната страна с гравиран надпис "164".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Терапевтичните показания се определят от антибактериалната активност и фармакокинетичната активност на рокситромицин. Те отразяват резултатите от клиничните изпитвания на лекарството и мястото му в списъка на антибактериалните продукти.
Терапевтичните показания са ограничени до инфекции причинени от чувствителни микроорганизми (вижте Фармакодинамични свойства):

- Инфекции на гърлото.
- Остър синузит.
- Остър бронхит.
- Обостряне на хроничен бронхит.
- Придобити в обществото дихателни инфекции.
- Доброкачествени кожни инфекции.
- Не-гонококови генитални инфекции.
- Хламидийни и микоплазмени инфекции.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Рокситромицин трябва да се приема преди хранене с достатъчно количество вода.

Дозировка

Педиатрична популация
Дозата, която може да се дава е 5 до 8 mg/kg/дневно разделена на 2 приема през устата (средната доза в педиатричните клинични изпитвания е 6 mg/kg/дневно). Лечението не трябва да продължава повече от 10 дни (вижте Предклинични данни за безопасност). Рокситромицин 150 mg не трябва да се приема от деца на възраст под 4 години.

Възрастни:
300 mg дневно, т.е. 1x 150 mg таблетка сутрин и вечер.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към макролиди или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Комбинация с вазоконстрикторни ерго алкалоиди (вж. т.4.5) .
- Едновременно приложение с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP3A4 (напр. астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин) (вж. 4.4 и 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения
Тежка вазоконстрикция ("ерготизъм") с възможна некроза на крайниците е докладвана, когато макролидни антибиотици са били употребявани с вазоконстриктивни ерго алкалоиди. Винаги трябва да се проверява дали се провежда лечение с тези алкалоиди, преди да се предписва рокситромицин (вж. точка 4.4).

Тежки булозни реакции
Съобщавани са случаи на тежки булозни кожни реакции като синдром на Stevens Johnson или токсична епидермална некролиза, като резултат от употребата на рокситромицин. Ако са налични симптоми или признаци за Stevens Johnson или токсична епидермална некролиза (например прогресивен кожен обрив, често с мехури или лезии на лигавицата), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Предпазни мерки
При тежка чернодробна недостатъчност (напр чернодробна цироза с жълтеница и / или асцит), дозата трябва да се намали наполовина (напр 150 mg веднъж дневно при възрастни). Рокситромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Бъбречната екскреция на рокситромицин и неговите метаболити представлява около 10% от пероралната доза. Дозировката трябва да бъде запазена непроменена при бъбречна недостатъчност.

При определени условия макролидите, включително рокситромицин, имат потенциал да удължават QT интервала. Затова рокситромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с вроден удължен QT интервал, с налични проаритмични състояния (т.е. некоригирана хипокалиемия или хипомагнезиемия, клинично значима брадикардия). Необходимо е внимание при лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала, когато рокситромицин се прилага при пациенти, приемащи други лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала (вж. точка 4.5). Това включва антиаритмични лекарства от клас IA (хинидин, прокаинамид, дизопирамид) и клас III (напр. дофетилид, амиодарон) и лекарства като астемизол, цизаприд или пимозид (вж. точка 4.5). , циталопрам, трициклични антидепресанти, метадон, някои антипсихотици (напр. фенотиазини), флуорохинолони (напр. моксифлоксацин), някои противогъбични средства (напр. флуконазол, пентамидин), както и някои антивирусни лекарства (напр. телапревир).

Както е наблюдавано при употребата на други макролиди, рокситромицин може да има потенциал да влоши миастения гравис
Заболявания свързани с Clostridium difficile: Диария, особено ако е тежка, персистираща и / или кървава, по време или след лечение с рокситромицин, може да бъде симптом на псевдомембранозен колит. Ако се подозира псевдомембранозен колит, лечението с рокситромицин трябва да се прекрати незабавно.

Препоръчва се мониторинг на бъбречната и чернодробната функция и кръвната картина, особено по време на продължително лечение. (т.е. повече от 2 седмици) (вж. точка 4.8)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пациентите с редки наследствени заболявания на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малбсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Противопоказани комбинации

Вазоконстрикторни алкалоиди на моравото рогче (виж т.4.3 Противопоказания).
Рокситромицин е слаб инхибитор на CYP3A4

Комбинации които не се препоръчват

Терфенадин
Някои макролиди имат потенциал за фармакокинетично взаимодействие с терфенадин, което води до повишаване на серумната концентрация на последния. Това може да доведе до тежка камерна аритмия, обикновено torsades de pointes. Въпреки че такава реакция не е била доказана с рокситромицин и проучвания при ограничен брой здрави доброволци не показват фармакокинетично взаимодействие или съответните ЕКГ промени, съвместната употреба на рокситромицин и терфенадин не се препоръчва

• Астемизол, цизаприд, пимозид

Други лекарства, като астемизол, цизаприд или пимозид, които се метаболизират чрез чернодробния CYP3A изоензим, са били свързани с удължаване на QT интервала и / или сърдечни аритмии (обикновено torsades de pointes) в резултат на увеличение на серумното им ниво след взаимодействие със силни инхибитори на този изоензим, включително някои макролидни антибактериални средства. Въпреки, че рокситромицин няма или има ограничена способност за образуване на комплекс с CYP3A и следователно да инхибира метаболизма на други лекарства, които се обработват от този изоензим, потенциала за клинично взаимодействие на рокситромицин с гореспоменатите лекарства не може да се установи или изключи, следователно съвместна употреба на рокситромицин с такива лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Рокситромицин, като останалите макролиди, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти приемащи клас IA и клас III антиаритмични лекарства (вж. точка 4.4).

• Лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала
Препоръчва се повишено внимание, когато рокситромицин се прилага при пациенти, приемащи други лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала (вж. точка 4.4). Те включват антиаритмични лекарства от клас IA (хинидин, прокаинамид, дизопирамид) и клас III (напр. дофетилид, амиодарон), циталопрам, трициклични антидепресанти, метадон, някои антипсихотици (напр. фенотиазини), флуорохинолони (напр. моксифлоксацин), някои противогъбични средства (напр. флуконазол, пентамидин), както и някои антивирусни лекарства (напр. телапревир).

• Витамин К антагонисти:
Варфарин и други антикоагуланти
Не са установени взаимодействия с варфарин в проучвания при доброволци: но се увеличава протромбиновото време или международното нормализирано съотношение (INR), докладвани при пациенти, което може да се обясни с инфекциозен епизод при лечението с рокситромицин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

и витамин К антагонисти. Препоръчва се да се следи INR по време на комбинирано лечение с рокситромицин и витамин К антагонисти.

• Дизопирамид:
Ин витро проучване показва, че рокситромицин може да измести протеин-свързания дизопирамид; такъв ефект ин виво може да доведе до повишаване на серумните нива на свободния дизопирамид. Следователно се препоръчва мониториране чрез ЕКГ и ако е възможно да се проследяват серумните нива на дизопирамид.

• Дигоксин и други сърдечни гликозиди:
Едно проучване при здрави доброволци показва, че рокситромицин може да повиши абсорбцията на дигоксин. Този ефект е общ и за други макролиди, но много рядко може да доведе до токсичност на сърдечни гликозиди. Това може да се прояви със симптоми като гадене, повръщане, диария, главоболие или световъртеж; кардиотоксичността на гликозидите също може да предизвика нарушения на сърдечната проводимост и / или на сърдечния ритъм. Следователно, при пациенти, лекувани с рокситромицин и дигоксин или друг сърдечен гликозид, се налага мониториране чрез ЕКГ и ако е възможно да се проследяват серумните нива на сърдечните гликозиди. Това е задължително ако има симптоми, които може да предположат предозиране със сърдечни гликозиди.

Комбинации, които трябва да бъдат взети предвид

Едновременно приложение на рокситромицин (300 мг дневно) и мидазолам (15 мг орално) увеличава AUC на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4) с 47%, което може да доведе до засилен и удължен ефект на мидазолам при пациенти лекувани с рокситромисин. Няма категорично доказателство за взаимодействието между рокситромицин и триазолам.

Рокситромицин е слаб инхибитор на CYP3A. Ефектът на рокситромицин върху експозицията към лекарства предимно метаболизирани от CYP3A се очаква да бъде 2-кратна или по-малка. д. Трябва да се внимава, когато рокситромицин е предписан едновременно с лекарства метаболизирани от CYP3A (като рифабутин и бромокриптин).

Открито е леко повишение в плазмените концентрации на теофилин или циклоспорин А, но това обикновено не изисква промяна на обичайната доза.

Рокситромицин може да увеличи AUC и плазмената концентрация на бромокриптин, което може да доведе до повишен риск от нежелани ефекти на веществото.

В клинично проучване за оценка на ефектите на рокситромицин върху експозицията на циклоспорин при 8 човека със сърдечна трансплантация, лекувани с циклоспорин за най-малко 1 месец, са получавали рокситромицин 150 мг два пъти дневно за 11 дни. Рокситромицин доведе до 50% увеличение на плазмените концентрации на циклоспорин, което постепенно се понижаваше след спиране на лечението с рокситромицин.

Рокситромицин може да увеличи плазмената концентрация на рифабутин.

HMG-CoA- редуктазни инхибитори
При комбиниране на рокситромицин и HMGCoA редуктазен инхибитор (статин), има потенциален риск от нежелани лекарствени реакции, свързани с мускулите, като например рабдомиолиза поради възможна повишена експозиция на статина.
Трябва да се внимава при комбиниране на статин с рокситромицин и пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия.

Други

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Няма клинично значими взаимодействия с карбамазепин, ранитидин, алуминиев или магнезиев хидроксид.

Има проучвания с отрицателни резултати за клиничните взаимодействия за оценка на ефектите на рокситромицин и перорални контрацептиви, съдържащи естрогени и прогестогени, макар и при много малко субекти.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Изследвания при няколко вида животни не са показали тератогенни или фетотоксични ефекти в дози до 200mg/kg/ден, или 40 пъти терапевтичната доза при хора. Не е установена безопасността на рокситромицин за плода по време на бременността при хора.
Кърмене
Малки количества рокситромицин се екскретират в майчиното мляко. Кърменето или лечението на майката трябва да бъде прекратено, когато е необходимо.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

РУЛИД 150 mg повлиява способността за шофиране и работа с машини. Замаяността при приема на продукта може да създаде опасност при шофиране или работа с машини. Зрителното увреждане и замъгленото зрение могат да повлияят способността на пациента за шофиране и работа с машини (точка 4.8).

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Обобщение на профила на безопасност

Класификация на очакваните честоти:

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.

MedDRA база данни на системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота	Суперинфекции (при продължителна употреба). Колит, причинен от Clostridium difficile (псевдомембранозен колит)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия
	С неивестна честота:	Агранулоцитоза; Неутропения; Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	С неивестна честота	Анафилактичен шок
Психични нарушения	С неивестна честота:	Халюцинации; Състояние на обърканост.
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие Замайване

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	С низвестна четота	Парестезии; Дисгеузия (нарушение на вкуса); Агеузия; Паросмия (извратен мирис); Аносмия
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота	Удължаване на QT интервала; Вентрикуларна тахикардия; Torsades de pointes леко повишаване на кръвното налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене; Повръщане; Диспепсия (епигастрална болка); Диария
	С неизвестна честота	Хеморагична диария; Панкреатит; Псевдомембранозен колит.
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит (холестатичен или хепатоцелуларен остър хепатит, понякога с жълтеница)
Нарушения на кожа и подкожна тъкан	Чести	обрив
	Нечести	Еритема мултиформе;Уртикария Дерматит.
	С неизвестна честота	Ангиоедем; Пурпура; Синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза.
Нарушения на ухото и лабиринта:	С неизвестна честота	Временна глухота, намален слух, вертиго и тинитус
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Замъглено виждане
Изследвания	С неизвестна честота	Повишена Аспартат аминотрансфераза (ASAT); Повишена Аланин аминотрансфераза (ALAT) Повишена алкална фосфатаза в кръвта

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 на Изпълнителна Агенция по лекарствата, ул. Дамян Грузев 8, 1303 София, тел. 02/890-34-17, уебсайт: www.bda.bg

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

В случай на предозиране трябва да се приложи стомашна промивка и симптоматично лечение. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АНТИБИОТИК от групата на макролидите.
J: антиинфективни лекарства за системна употреба /. АТС код J01FA06

Фармакодинамични ефекти
Спектър на антибактериалната активност:

- Видове, обичайно чувствителни (МИК </ = 1 mg/L) :

Повече от 90% от щамовете на видовете са чувствителни ("S"): стрептококи, метицилин чувствителни стафилококи, R.equi, B.catarrhalis, B.pertussis, H.pylori, C.jejuni, C.diphtheriae, Moraxella, M.pneumoniae, Coxiella, Chlamidiae, Legionella, T.pallidum, B.burgdorferi, Leptospira, P.acnes, Actinomyces, Eubacterium, Porphyromonas, Mobiluncus.

- Видове с умерена чувствителност:

Антибиотикът е умерено активен in vitro. Задоволителни клинични резултати могат да се наблюдават при концентрация на антибиотика по-високи от МИК (вж Фармакокинетични свойства):
H.influenzae, H.parainfluenzae, N.gonorrheae, Vibrio, U.urealyticum.

- Резистентни видове (МИК > 4 mg/ L):

Поне 50% от щамовете на видовете са резистентни ("R"):
Метицилин резистентни стафилококи, ентеробактерии, Pseudomonas, Acinetobacter, M.hominis, Nocardia, Fusobacterium, B.fragilis.

- Видове с променлива резистентност:

Процента на придобитата резистентност варира. Следователно чувствителността не може да се предвиди без антибиотико-чувствителен тест:
S.pneumoniae, ентерококи, E.coli, Peptostreptococcus, C.perfringens.

Рокситромицин има ин витро и ин виво активност срещу T.gondii.
Рокситромицин има умерена ин витро активност срещу Mycobacterium avium.

ВНИМАНИЕ: Някои видове бактерии не са споменати в спектъра, тъй като липсват клинични индикации.

Клинична ефикасност и безопасност
През 1995 год. Във Франция 30 до 40% от пневмококите са резистентни на макролидни антибиотици. Тази цифра се е увеличила до повече от 50% за пневмококите с намалена чувствителност към пеницилин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Бионаличност:
Между 50 mg саше, 50 mg филм таблетки и 150 mg таблетки:
(Биоеквивалентно проучване показва, че 50 mg саше, 50 mg филм таблетки оттеглена дозова форма) и 150 mg таблетки са биоеквивалентни. Тъй като 100 mg таблетна форма е еквивалентна по състав на 150 mg таблетна форма, биоеквивалентно проучване не е провеждано.

Абсорбция:
Абсорбцията е бърза. Рокситромицин е стабилен в кисела среда и се открива в серума [illegible] тата минута, пиковите серумни нива се наблюдават на 2,2-я час след прием на доза от 150 mg на гладно при възрастни и на 1,6-я час след прием на доза от 2,5 mg/kg на гладно при деца.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Доказано е, че приема на лекарството 0,25 часа преди хранене променя фармакокинетиката при здрави индивиди.

Разпределение:

При деца:

Плазмени концентрации:

При повтарящ се прием на доза от 2,5 mg/kg на всеки 12 часа, остатъчните плазмени концентрации са идентични през целия период на лечение.

Равновесните концентрации са както следва:

- маскимална концентрация: 9 mkg/ml,
- минимална концентрация: 3,1 mkg/ml. Това не се различава от определената на 12-я час концентрация след прием на единична доза от 2,5 mg/kg (3,6 mkg/ml).

Средно време на полуживот: 20 часа (по-дълъг отколкото при възрастни: 10,5 часа).

Тъканна дифузия:

Добра, особено в белодробната тъкан, сливиците, аденоидните образувания и средното ухо, 6 часа и 12 часа след повтарящи се дози рокситромицин.

При възрастни:

Плазмени концентрации:

Фармакокинетичните параметри след единична доза от 150 mg при нормални индивиди са както следва:

- средна максимална плазмена концентрация: 6,6 mkg/ml,
- средна плазмена концентрация (12 часа след дозата): 1,8 mkg/ml,
- среден полуживот на елиминиране: 10,5 часа.

При приемане на повтарящи се дози от нормални индивиди (150 mg на всеки 12 часа за 10 дни), равновесните концентрации в плазмата се достигат между 2-я и 4-я ден. Тези равновесни плазмени концентрации са както следва:

- максимална концентрация: 9,3 mkg/ ml,
- минимална концентрация: 3,6 mkg/ml.

Тъканна дифузия:

Добра, особено в белодробната тъкан, сливиците, аденоидните образувания и простатата, 6 часа и 12 часа след повтаряци се дози рокситромицин.

- Много ниски нива рокситромицин преминават в кърмата:

По-малко от 0,05% от въведената доза.

При възрастни и деца:

Плазмени концентрации:

Тъй като продукта не кумулира, дневната доза може да бъде давана като 2 дози през 12 часа. Това осигурява плазмени концентрации на антибиотика ефективни спрямо чувствителни организми повече от 24 часа.

Тъканна дифузия:

Макролидните антибиотици проникват и кумулират във фагоцитите (полинуклеарните неутрофили, моноцитите, перитонеалните и алвеоларните макрофаги). Интрафагоцитните концентрации са високи при човека. Тези свойства обясняват активността на рокситромицина спрямо вътреклетъчните бактерии.

Свързване с плазмените протеини:

96% от рокситромицина се свързва главно с алфа-1 киселите гликопротеини. Това свързване е обратимо и намалява при концентрации на рокситромицина по-високи от 4 mkg/ml.

Биотрансформация:

Рокситромицин претърпява относително малка биотрансформация. Повече от половината се екскретира непроменен. Три стуктури се идентифицират в урината и фекалиите: десметилов рокситромицин, в най-голямо количество и N-моно и N-дидеметил рокситромицин, които са в по-малко количество. Пропорциите на трите метаболита са подобни в урината и фекалиите.

Елиминиране:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Елиминира се предимно чрез фекалиите: след орален прием на 14С-рокситромицин при здрави, радиоактивността, отчетена в урината е само 12% от общото количество, екскретирано с урината и фекалните маси за 72 часа.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСТНОСТ

При деца: от гледна точка на това, че са наблюдавани аномалии в хрущялната тъкан при млади животни при дози 10 пъти по-високи от терапевтичните, се препоръчва доза от 5 до 8 mg/kg/дневно за максимален период от 10 дни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина:
хидроксипропил целулоза;
полиоксиетилен;
полиоксипропилен гликол (полоксамер);
повидон;
силициев диоксид,
колоиден безводен;
магнезиев стеарат;
талк;
царевично нишесте.

Обвивка:
хипромелоза;
глюкоза,
безводна;
титаниев диоксид;
пропилен гликол.

6.2. Несъвместимости
Неприложимо

6.3. Срок на годност
3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C

6.5. Вид и съдържание на опаковката
РУЛИД 150 mg, филмирани таблетки по 10 таблетки в термоформирани блистери от PVC/алуминий.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020149

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19.02.2002 г.
Дата на подновяване на разрешението за упореба: 02.08.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/01/2022

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *