

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## ITRANAZOL capsules

### Итраназол капсули

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050394
Разрешение №	11-11729, 12.01.2011
Добробрене №	/

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Itranzole 100 mg capsules, hard

Итраназол 100 mg капсули, твърди

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg Итраконазол (*Itraconazole*, INN) под формата на пелети.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди желатинови капсули с непрозрачен зелен цвят.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Терапевтични показания

Itranzole капсули е показан за краткотрайно лечение на:

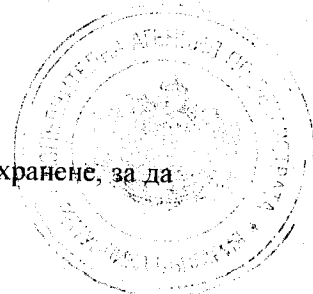
- вулво-вагинални кандидози;
- разноцветен лишей;
- дерматофитози (вкл. дерматомикози и трихофития);
- гъбичен кератит
- орални кандидози.

Itranzole капсули е показан за продължително лечение на:

- Онихомикози, причинени от дерматофити и/или дрожди;
- Системни микози
  - системна аспергилоза и кандидоза;
  - криптококози (вкл. криптококов менингит);
  - хистоплазмоза;
  - споротрихоза;
  - параконидиоидомикоза;
  - бластомикоза;
  - други, по-рядко срещани системни и тропически микози.

##### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Itranzole капсули трябва да се приемат цели с малко вода, непосредствено след хранене, за да се осигури максимална резорбция.



ПОКАЗАНИЯ	ДОЗИРОВКА	ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ
<b>Гинекологични показания:</b>		
• Вулво-вагинална кандидоза	200 mg два пъти на ден или	1 ден
	200 mg веднъж дневно	3 дни
<b>Дерматологични/офтальмологични показания:</b>		
• Разноцветен лишей	200 mg веднъж дневно	7 дни
• Дерматомикози	200 mg веднъж дневно или	7 дни или
	100 mg веднъж дневно	15 дни <sup>1</sup>
• Орална кандидоза	100 mg веднъж дневно	15 дни <sup>2</sup>
• Гъбичен кератит	200 mg веднъж дневно	21 дни

<sup>1</sup> При инфекции, засягащи силно кератинизирани зони на кожата, като напр. тинеа педис на стъпалата или тинеа манус на дланите, се изисква прилагане на лекарствения продукт в доза от 200 mg два пъти дневно за 7 дни, или в доза от 100 mg веднъж дневно в продължение на 30 дни.

<sup>2</sup> При някои имунокомпрометирани пациенти, като напр. пациенти с неутропения, СПИН, или лица, подложени на органична трансплантация, бионаличността на Итраконазол може да бъде намалена. В такива случаи може да се наложи удвояване на дозата.

#### Онихомикоза:

Могат да бъдат прилагани два вида лечение: пулсово лечение и продължително лечение.

- *Пулсово лечение* (вж. таблицата дадена по-долу):

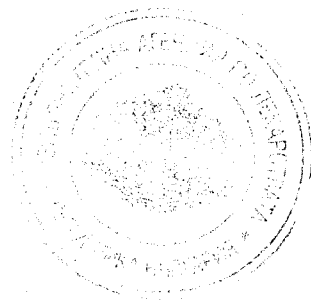
1 пулс на лечение се състои в прилагане на две капсули (200 mg) два пъти дневно в продължение на една седмица, последвано от 3 седмици пауза.

При инфекции, засягащи ноктите на ръцете, се препоръчва провеждането на два пулса на лечение, докато при инфекции, засягащи ноктите на краката, се препоръчват три пулса на лечение. Терапевтичният ефект става видим след преустановяване на лечението, паралелно с израстването на ноктите.

Онихомикоза: засегнат участък,	1-ва Седмица	2-ра Седмица	3-та Седмица	4-та Седмица	5-та Седмица	6-та Седмица	7-ма Седмица	8-ма Седмица	9-та Седмица
Ноктите на краката със или без засягане на ноктите на ръцете	1 пулс на лечение	Без лечение с Итраконазол			2 пулса на лечение	Без лечение с Итраконазол			3 пулса на лечение
Само ноктите на ръцете	1 пулс на лечение	Без лечение с Итраконазол			2 пулса на лечение				

- *Продължително лечение:*

Две капсули на ден (200 mg на ден) в продължение на 3 месеца.



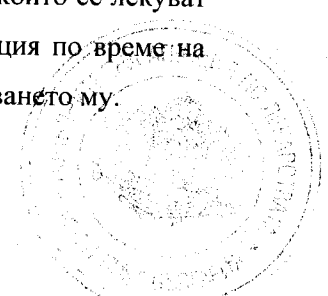
Елиминирането на Итраконазол от кожата и ноктите е по-бавно в сравнение с това от плазмата. Оптималният терапевтичен и микологичен ефект се запазва в продължение на 2 до 4 седмици след преустановяване на лечението при кожните инфекции и респективно в продължение на 6 до 9 месеца след преустановяване на лечението на инфекциите, засягащи ноктите.

**Системни микози** (препоръчителната дозировка варира в зависимост от вида на инфекцията, изискваща лечение)

ПОКАЗАНИЯ	ДОЗИРОВКА	СРЕДНА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ	ЗАБЕЛЕЖКИ
Аспергилоза	200 mg веднъж дневно	2 – 5 месеца	При инвазивни или дисеминирани инфекции дозата се увеличава до 200 mg два пъти на ден
Кандидоза	100-200 mg веднъж дневно	3 седмици – 7 месеца	При инвазивни или дисеминирани инфекции дозата се увеличава до 200 mg два пъти на ден
Неменингеална криптококоза	200 mg веднъж дневно	2 месеца - 1 година	
Криптококов менингит	200 mg два пъти на ден	2 месеца - 1 година	Поддържащо лечение (при менингити) 200 mg веднъж дневно
Хистоплазмоза	200 mg веднъж дневно/200 mg два пъти дневно	8 месеца	
Споротрихоза	100 mg веднъж дневно	3 месеца	
Паракокцидиоидомикоза	100 mg веднъж дневно	6 месеца	
Хромомикоза	100-200 mg веднъж дневно	6 месеца	
Бластомикоза	100 mg веднъж дневно/200 mg два пъти дневно	6 месеца	

#### 4.3. Противопоказания

- Itrazole капсули е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество и/или към някои от помощните вещества.
- При бременни жени Itrazole капсули трябва да бъде прилаган само, когато инфекцията е животозастрашаваща и когато при такива случаи потенциалната полза за пациентката е по-голяма от потенциалната вреда за плода. При жени във фертилна възраст, които се лекуват с Itrazole капсули е наложително провеждането на ефикасна контрацепция по време на цялото лечение както и до следващия менструален цикъл след преустановяването му.



- Itranzole капсули е противопоказан по време на кърмене. Възможно е провеждане на лечение при оценка на съотношението между възможната полза за пациентката и потенциалния риск за кърмачето.
- Itranzole капсули е противопоказан при пациенти, които приемат Астемизол, Бепридил, Дофетилид, Левацетилметадол, Мизоластин, Низолдипин, Пимозид, Сертиндол, Терфенадин, Хинидин, Цизаприд, ергоалкалоиди като Дихидроерготамин, Ерготамин, Ергометрин, Метилергометрин, някои инхибитори на ХМГ-КоА редуктазата (статици) като Аторвастатин, Ловастатин и Симвастатин, които се метаболизират от СYP3A4, както и при пациенти, приемащи пероралните форми на Триазолам и Мидазолам.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки

**Ефекти върху сърцето:** В рамките на клинично проучване на Itranzole (i.v.) при здрави доброволци е установено преходно, безсимптомно намаляване на лявокамерното изхвърляне. Описаният ефект отзвучава преди следващата инфузия. Клиничната значимост на тези наблюдения, по отношение на пероралните форми, е неизвестна. Установено е, че Itranzole проявява отрицателен инотропен ефект и приложението му е свързано с някои случаи на застойна сърдечна недостатъчност.

Itranzole не трябва да се прилага при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или с анамнестични данни за застойна сърдечна недостатъчност, освен ако ползата за пациента е значително по-голяма от потенциалния риск. При всяка индивидуална оценка на съотношението полза/риск следва да се имат предвид някои фактори като: тежест на микотичната инфекция, дозировка и начин на прилагане и индивидуалните рискови фактори за застойна сърдечна недостатъчност. Тези рискови фактори включват: сърдечни заболявания като исхемия; клапни разстройства; важни белодробни заболявания като хронична обструктивна белодробна болест; бъбречна недостатъчност и други състояния, свързани с отоци. Такива пациенти трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на застойната сърдечна недостатъчност; те трябва да бъдат лекувани внимателно и да се наблюдават по време на лечението, с оглед установяване на признаците и симптомите на застойната сърдечна недостатъчност. При установяване на такива признаци и симптоми по време на лечение с Itranzole, то трябва да бъде преустановено.

Блокерите на калциевите канали могат да имат отрицателен инотропен ефект, който може да се насложи с ефекта на Itranzole; Itranzole може да инхибира метаболизма на блокерите на калциеви канали. Поради това едновременното прилагане на Itranzole с блокери на калциеви канали трябва да става много внимателно.

**Потенциални взаимодействия:** Itranzole притежава потенциал за клинично-значими взаимодействия с други лекарствени продукти (вж точка 4.5).



**Намалена стомашна киселинност:** понижаването на стомашната киселинност е неблагоприятно за резорбцията на Itranzole капсули. При пациенти, лекувани с лекарства, понижаващи киселинността в стомаха (напр. Алуминиев хидроксид), е необходимо приемането им да става най-малко два часа след приема на Itranzole капсули. При пациенти с ахлорхидрия, като някои пациенти със СПИН, както и при пациенти, лекувани с лекарства, потискащи киселинната секреция в стомаха (напр. H<sub>2</sub>-блокери, инхибитори на протонната помпа), е препоръчително приемането на Itranzole капсули да става с напитки като кока-кола.

**Употреба при деца:** Клиничният опит с Itranzole капсули при деца е недостатъчен, данните са ограничени. Не е препоръчително прилагането на Itranzole капсули при деца, без предварителна оценка на ползата и риска.

**Ефекти върху черния дроб:** Много рядко са наблюдавани случаи на тежка хепатотоксичност, като напр. тежка чернодробна недостатъчност, свързана с употребата на Itranzole капсули. Някои от тези случаи са наблюдавани при пациенти с анамнестични данни за чернодробно заболяване. Някои от случаите на тежка хепатотоксичност са наблюдавани през първия месец, а понякога през първата седмица от лечението с Itranzole капсули. При пациенти, получаващи Itranzole капсули трябва да се предвиди проследяване на чернодробната функция. Тези пациенти трябва да бъдат инструктирани, да информират незабавно лекуващия ги лекар при появата на симптоми, показателни за хепатит, като безапетитие, гадене, повръщане, отпадналост, коремна болка и тъмна урина. При тези пациенти лечението трябва да се преустанови незабавно и да продължи наблюдаването на чернодробната им функция. При пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими или активно чернодробно заболяване, или при които е била наблюдавана хепатотоксичност, свързана с приема на други лекарства, лечението с Itranzole капсули не е оправдано, освен ако очакваната полза от лечението е по-голяма от риска от чернодробно увреждане. В тези случаи е необходимо да се следят чернодробните ензими.

**Чернодробна недостатъчност:** Итраконазол се метаболизира главно в черния дроб. При пациенти с цироза терминалният период на полуелиминиране на Итраконазол е значително удължен. Това налага да се прилага внимателно лекарството при такива пациенти.

**Невропатия:** Ако се развие невропатия, свързана с приемането на Итраконазол лечението трябва да се преустанови.

**Бъбречна недостатъчност:** Бионаличността на Итраконазол след орално приложение е слабо намалена при пациенти с бъбречна недостатъчност. Това налага да се предвиди евентуална промяна в дозирането.

**Кръстосана свръхчувствителност:** Няма информация относно кръстосана свръхчувствителност към Итраконазол и други азолови антимикотици. Към предписване на

Itranzole капсули при пациенти със свръхчувствителност към други азолови производни трябва да се пристъпи внимателно.

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

##### **4.5.1. Лекарства, намаляващи резорбцията на Итраконазол:**

Итраконазол е изключително слаба база и се разтваря само в кисела среда. По тази причина лекарства, неутрализиращи стомашната киселинност и лекарства, потискащи секрецията на солна киселина, могат да предизвикат намаляване на абсорбцията на Итраконазол от Itranzole капсули. (вж. т.4.4.)

##### **4.5.2. Лекарства, повлияващи метаболизма на Итраконазол:**

Проведени са изследвания с Рифампицин, Рифабутин и Фенитоин. Комбинирането на Итраконазол с тези мощни ензимни индуктори не е препоръчително, тъй като от проведените изследвания е установено намаляване на бионаличността на Итраконазол и Хидрокси-Итраконазол, а съответно и на ефективността му. Няма данни от изследвания с други ензимни индуктори като Карбамазепин, Фенобарбитал и Изониазид, но подобни ефекти като по-горе описаните могат да се очакват.

Тъй като Итраконазол се метаболизира главно от CYP3A4, силни инхибитори на този ензим (напр. Ритонавир, Индинавир, Кларитромицин и Еритромицин) могат да повишат бионаличността на Итраконазол.

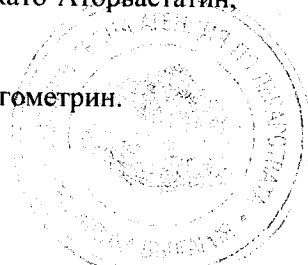
##### **4.5.3. Ефекти на Итраконазол върху метаболизма на други лекарства:**

**4.5.3.1.** Итраконазол може да инхибира трансформирането на лекарства, които се метаболизират от изоформи на CypP450 от 3A подгрупата. Това може да доведе до увеличаване и/или удължаване на ефектите им, включително и на нежеланите им ефекти. След спиране на лечението с Итраконазол, плазмените му нива постепенно намаляват в зависимост от приеманата доза и продължителността на лечението (вж точка 5.2). Това трябва да се има предвид, когато е установен инхибиращ ефект на Итраконазол при едновременното му приложение с тези лекарства.

Известни примери:

##### **Лекарства, които не трябва да се прилагат по време на лечение с Итраконазол:**

- Астемизол, Бепридил, Дофетилид, Левацетилметадол, Мизоластин, орален Мидазолам, Пимозид, Сертиндол, Терфенадин, Триазолам, Хинидин, Цизаприд са противопоказани за едновременно приемане с Itranzole капсули, тъй като това може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства, което може да доведе до удължаване на QT-интервала.
- HMG-CoA редуктазни инхибитори, които се метаболизират от CYP3A4, като Аторвастатин, Ловастатин и Симвастатин.
- Ергоалкалоиди като Дихидроерготамин, Ерготамин, Ергометрин и Метилергометрин.



Едновременното прилагане на Итраконазол с блокери на калциеви канали трябва да става много внимателно, поради повишен риск от застойна сърдечна недостатъчност.

*Лекарства, чиито плазмени нива, ефекти или нежелани реакции трябва да се следят: Техните дози, трябва да се намалят, ако е необходимо, при едновременно приложение с Итраконазол:*

- Орални антикоагуланти;
- HIV протеазни инхибитори, като Ритонавир, Индинавир, Саквинавир;
- Някои противотуморни агенти, като Винка алкалоиди, Бусулфан, Доцетаксел, Триметрексат;
- Блокери на канали, метаболизиращи се от CYP3A4, като дихидропиридинови производни и Верапамил;
- Някои имunosупресивни лекарства: Циклоспорин, Такролимус, Рапамицин (Сиролим);
- Други: Алпразолам, Алфентанил, Бротизолам, Буспирон, Дигоксин, Ебастин, Карбамазепин, Метилпреднизолон, Мидазолам, Рифабутин, Ребоксетин, Фентанил.

#### **4.5.3.2. Не са наблюдавани взаимодействия на Итраконазол с AZT (Зидовудин) и Флувастатин.**

Не е наблюдаван ензим-индуциращ ефект на Итраконазол върху метаболизма на Етинилестрадиол и Норетистерон.

#### **4.5.4. Ефекти върху протеинното свързване:**

Ин витро изследванията показват, че няма установено взаимодействие по отношение на протеинното свързване между Итраконазол и Имипрамин, Пропранолол, Диазепам, Индометацин, Толбутамид, Сулфаметазин, Циметидин.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

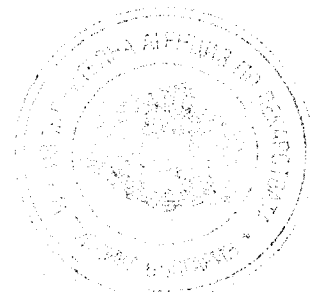
При прилагане на Itranzole на бременни плъхове във високи дози (40 mg/kg/ден или по-високи) и на мишки (80 mg/kg/ден) се наблюдава нарастване на случаите на аномалии на плода и странични ефекти върху ембриона.

Няма изследвания върху приложението на Itranzole капсули при бременни жени. Поради това при такива пациентки прилагането на Itranzole капсули е обосновано само в случаите на тежки, животозастрашаващи системни микози, при които ползата от лечението надвишава потенциалната възможност за увреждане на плода.

Итраконазол се екскретира в кърмата в много малко количество. В редки случаи може да се назначи лечение, но само след преценка на ползата от лечението срещу евентуалния риск при кърмене. В случай на съмнение пациентката не трябва да кърми.

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

Itranzole капсули не повлиява способността за шофиране и работа с машини.



#### 4.8. Нежелани реакции

Нежеланите лекарствени реакции се разделят на групи според терминологията на MedDRA заедно със съответната честота:

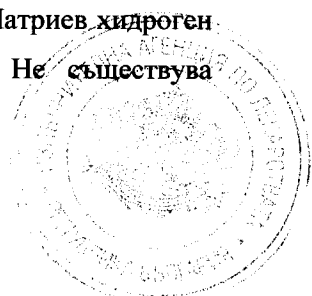
- Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA-база данни на системно-органни класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	левкопения, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	хипокалиемия и адренална инсуфициенция
Нарушения на нервната система	Много редки	периферна невропатия, шум в ушите, главоболие и замайване
Нарушения на очите	Много редки	зрителни смущения
Нарушения на имунната система	Много редки	серумна болест, ангионевротичен едем, анафилаксия, алергични реакции
Сърдечни нарушения	Много редки	застойна сърдечна недостатъчност, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	белодробен оток
Стомашно чревни нарушения	Много редки	анорексия, коремна болка, повръщане, диспепсия, гадене, диария, констипация, нарушение на вкуса
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	тежка остра чернодробна недостатъчност, тежка хепатотоксичност, хепатит и обратимо повишаване стойностите на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	синдром на Стивънс - Джонсън, ангиоедем, левкоцитокластичен васкулит, уртикария, алоpecia, фотосензитивност, обрив, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	често уриниране, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	еректилна дисфункция при мъже, разстройства на менструалния цикъл
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много редки	алергични реакции, оток

#### 4.9. Предозиране

Няма налични данни.

В случай на предозиране, в рамките на 1 ч. след приема на лекарството трябва да се предприемат поддържащи процедури, вкл. стомашна промивка с разтвор на Натриев хидроген карбонат. Итраконазол не може да бъде отстранен чрез хемодиализа. Не съществува специфичен антидот.





## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотик със системно приложение, триазолов дериват.

АТС код: J02A C02.

Итраконазол е триазолово производно, активно срещу инфекции, причинени от дерматофити (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожди (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Candida spp.*, вкл. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix shenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, и др. видове дрожди, патогенни гъбички.

При проведени ин витро изследвания е установено, че Итраконазол потиска селективно активността на ензимите участващи в биосинтезата на ергостерол в мембраната на микотичните клетки, което обуславя високата му антимикотична активност.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Бионаличността на Итраконазол след перорален прием е максимална, когато капсулите са взети непосредствено след нахранване. Максимална плазмена концентрация се достига 3-4 ч. след перорален прием. Елиминирането от плазмата е двуфазно с терминален период на полуелиминиране от 24-36 h. При продължително приложение равновесна плазмена концентрация се достига след 1-2 седмици. Равновесните плазмени концентрации на Itraconazole 3-4 часа след прилагането му са както следва: 0,4 µg/ml (при доза 100 mg веднъж дневно), 1,1 µg/ml (при доза 200 mg веднъж дневно) и 2 µg/ml (при доза 200 mg два пъти дневно). Итраконазол е 99,8% свързан с плазмените протеини. Кръвните концентрации на Итраконазол са 60 % от тези в плазмата. Концентрациите на Итраконазол в кератинизираните тъкани, особено в кожата са 4 пъти по-високи от тези в плазмата като елиминирането му е свързано с епидермалната регенерация. За разлика от концентрациите в плазмата, които не могат да бъдат определени 7 дни след преустановяване на лечението, в кожата се запазват терапевтични концентрации в продължение на 2-4 седмици след прекъсване на 4-седмична терапия. Itraconazole се установява в нокътния кератин една седмица след началото на лечението и концентрациите му в ноктите персистират поне 6 месеца след прекъсване на лечение с 3-месечна продължителност. Itraconazole се установява и в себума и в по-малка степен в потта.

Итраконазол също така се разпределя широко в тъканите, податливи на гъбична инфекция. Концентрациите в белите дробове, бъбреците, черния дроб, костите, стомаха, слезката и мускулите са 2 или 3 пъти по-високи, в сравнение с тези в плазмата.

Терапевтичните концентрации в тъканите на влагиалището се запазват в продължение на 2 дни след преустановяване на 3-дневно лечение с дневна доза от 200 mg и в продължение на 3 дни след преустановяване на еднократно лечение с доза от 200 mg, два пъти на ден.

Итраконазол метаболизира в черния дроб до множество метаболити. Един от тези метаболити е Хидрокси-Итраконазол, който проявява антимикотична активност ин витро, сравнима с тази на Итраконазол. Ефективните антимикотични концентрации на метаболита, установени чрез биологични тестове, са около 3 пъти по-високи от тези, определени за Итраконазол чрез високо-ефективна течна хроматография. Екскрецията на Итраконазол с фекалиите варира между 3-18 % от приетата доза. Бъбречната екскреция на Итраконазол е по-малка от 0,03 % от дозата. Около 35 % от дозата се екскретира под формата на метаболити с урината за 1 седмица.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

При прилагане на Итраконазол (р.о.) при мишки и плъхове в доза от 320 mg/kg и венозно при кучета в дози до 200 mg/kg не е наблюдаван леталитет.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества:**

захароза

царевично нишесте

полоксамер 188

хипромелоза.

Капсулите са съставени от: желатин, пречистена вода и оцветители: индигокармин E132, хинолиново жълто E104 и титанов диоксид E171.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 30°C .

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистер с 4 и/ или 5 капсули.

Една опаковка съдържа 4 капсули (1 блистер) и/ или 15 капсули (3 блистера).

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/ и работа**

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

АДИФАРМ ЕАД

бул. Симеоновско шосе № 130

1700 София, България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20050394

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

15 юли 2005 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември, 2010 г.

