

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9860395
Разрешение №	18300 / 13.06.2012

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Pulmicort Turbuhaler 100 micrograms/dose, inhalation powder

Пулмикорт Турбухалер 100 микрограма/доза, прах за инхалация

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Една измерена доза съдържа: 100 микрограма будезонид (*budesonide*).

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инхалация

**4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

**4.1 Терапевтични индикации**

Бронхиална астма

**4.2 Дозировка и метод на приложение**

Дозировката на Pulmicort Turbuhaler е индивидуална. Препоръчаната първоначална доза и максималната препоръчвана дневна доза, базирани на предишен опит в терапията на астма, са посочени в следната таблица.

Табл. 1

	Преишна терапия	Препоръчвана първоначална доза	Максимална препоръчвана доза
Възрастни и пациенти в напреднала възраст	Нестероидно лечение	200 до 400 µg веднъж дневно или 100 до 400 µg два пъти дневно	800 µg два пъти дневно
	Инхалаторни кортикостероиди	200 до 400 µg веднъж дневно или	800 µg два пъти дневно



		100 до 400 µg два пъти дневно		
	Перорални кортикостероиди	400 до 800 µg два пъти дневно	800 µg дневно	два пъти
Деца на 5 и повече години	Нестероидно лечение	200 до 400 µg веднъж дневно <i>или</i> 100 до 200 µg два пъти дневно	400 µg дневно	два пъти
	Инхалаторни кортикостероиди	200 до 400 µg веднъж дневно <i>или</i> 100 до 200 µg два пъти дневно	400 µg дневно	два пъти
	Перорални кортикостероиди	200 до 400 µg два пъти дневно	400 µg дневно	два пъти

#### Поддържащо лечение

Желателно е при всички пациенти щом се установи контрол на болестта дозата да се титрира до най-ниската ефикасна поддържаща доза.

#### Дозировка при поддържащо лечение:

Възрастни и пациенти в напреднала възраст:	100-1600 µg на ден
Деца:	100-800 µg на ден:

Поддържащата доза трябва да бъде възможно най-ниска.

Възможно е пациентът да не усети лекарството, когато се използва Pulmicort Turbuhaler. Това е така, защото се отпускат такива малки количества от веществото.

След приложение на еднократна доза ефектът може да се очаква след няколко часа. Пълният терапевтичен ефект се постига едва след няколко седмици на лечение. Лечението с Pulmicort Turbuhaler е профилактично, не е доказан ефект при остри нарушения.

Клиничните изпитвания показват, че по-голямо количество будезонид се отлага в белите дробове, когато се прилага с Pulmicort Turbuhaler в сравнение с Pulmicort pMDI. Ако пациент в стабилна фаза премине от Pulmicort pMDI към използване на Pulmicort Turbuhaler, намалението на дозата може да се окаже подходящо.

При пациенти, при които се желае повишен терапевтичен ефект, обикновено за предпочитане е да се препоръча увеличаване на дозата на Pulmicort Turbuhaler, а не



комбинирано лечение с перорални кортикостероиди, поради по-ниския риск от системни нежелани ефекти.

#### **Пациенти, зависещи от перорални кортикостероиди:**

Когато се започва преминаване от перорални кортикостероиди към Pulmicort Turbuhaler, състоянието на пациента трябва да бъде относително стабилно. В продължение на 10 дни се дава висока доза Pulmicort Turbuhaler едновременно с прилаганата преди това доза перорални кортикостероиди. След това пероралната доза трябва да се намали постепенно с напр. 2,5 µg преднизолон или еквивалентна доза месечно до най-ниското възможно ниво. Често лечението с пероралния кортикостероид може да се преустанови напълно.

Няма опит с лечението на пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция. Тъй като будезонид се елиминира предимно чрез метаболизиране в черния дроб, при пациенти с тежка чернодробна цироза може да се очаква повишена експозиция.

#### **Инструкции за правилна употреба на Pulmicort Turbuhaler:**

Важно е инхалатора да се използва правилно. Подробно описание на това как да се използва Pulmicort Turbuhaler се доставя с всяка опаковка.

### **4.3 Противопоказания**

~~Известни свръхчувствителности~~ ~~Свръхчувствителност~~ към будезонид.

### **4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба**

~~Системни ефекти могат да се проявят с всеки инхалаторен кортикостероид~~ ~~могат да предизвикат системни ефекти,~~ особено при високи дози, предписани за продължителен период. Тези ефекти се проявяват много по-рядко при инхалаторно лечение отколкото при перорални кортикостероиди. Възможни системни ефекти включват ~~синдром на Cushing, къшингоидни черти,~~ надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и подрастващи, понижаване на костна ~~та~~ минерална ~~съдържимост~~ ~~плътност,~~ катаракта, ~~и~~ глаукома ~~и по-рядко редица~~ ~~психологически или поведенчески ефекти, включително психомоторна~~ ~~хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия (предимно~~ ~~при деца).~~ ~~Могат да се проявят и редица психологически или поведенчески ефекти~~ ~~(главно при деца),~~ ~~включително безпокойство,~~ ~~нарушение на съня,~~ ~~первична~~ ~~депресия или възбуда (вж. точка 4.8).~~

Затова е важно дозата на инхалаторните кортикостероиди да се титрира до най-ниската, при която се ~~установен~~ ~~поддържа~~ ефективен контрол на астмата.

Pulmicort Turbuhaler ~~Будезонид~~ не е предназначен за бързо повлияване на острите епизоди на астма, където ~~са~~ ~~необходими~~ ~~инхалаторни~~ ~~ирани~~ ~~на~~ бързо действащи бронходилататори. Ако пациентите не се повлияят от лечението с инхалаторен бързо действащ бронходилататор или имат нужда от повече инхалирания от обикновено, трябва да се потърси лекарска помощ. В тези случаи може да има



нужда от повишаване на дозата на противовъзпалителното лечение, например висока доза инхалаторен *budesonide* будезонид или курс от перорален кортикостероид.

По време на терапия с инхалаторни кортикостероиди може да се развие орална кандидоза. Тази инфекция може да наложи лечение с подходяща противогъбична терапия и при някои пациенти може да е необходимо прекратяване на терапията (вж. също точка 4.2).

За да се намали до минимум рискът от инфекции на устната кухина и гърлото, причинени от *Candida*, пациентът трябва да се инструктира да изплаква устата си с вода след всяко приложение на доза.

Едновременното лечение с кетоконазол, итраконазол, HIV-протеазни инхибитори или други мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва. Ако това не е възможно, интервалът между приложението на лекарствата трябва да бъде колкото е възможно по-дълъг (вж. вж. също точка 4.5).

Особено внимание е нужно при пациенти, които преминават от перорална терапия с кортикостероиди, тъй като те могат значителен период от време да са с риск от понижена надбъбречна функция. Пациенти, които са изисквали високо дозирана спешна кортикостероидна терапия или продължителна терапия с най-високата препоръчителна доза от инхалационни кортикостероиди, могат също да са рискови. Тези пациенти могат да проявят признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност, когато са изложени на силен стрес. Трябва да се обмисли прилагането на допълнително системно кортикостероидно покритие по време на периоди на стрес или операции.

Повишено внимание трябва да се обърне при едновременно продължително лечение с итраконазол (CYP3A4 инхибитор).

Трябва да се внимава при лечение на болни, които преминават от кортикостероиди със системно действие към Pulmicort и при пациенти с подозирано нарушение на хипофизно-надбъбречната функция. При тези болни трябва внимателно да се намали дозата на системния кортикостероид и да се помисли за изследване на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната функция. При тях може да се наложи и добавянето на системни стероиди в периоди на стрес, напр. хирургична операция, травма и др.

По време на преминаването от перорална терапия с кортикостероиди към Pulmicort може да се появят предишни симптоми като мускулна и ставна болка. В такива случаи може да е необходимо временно увеличение на дозата на пероралния кортикостероид. Когато, в отделни случаи, се появят умора, главоболие, гадене, повръщане или подобни симптоми, трябва да се подозира недостатъчен общ ефект на кортикостероида.



Когато системното лечение с кортикостероиди се замести с Pulmicort Turbuhaler, понякога се проявяват алергии, напр. ринит и екзема, които преди това са били контролирани от системното лечение.

#### Повлияване на растежа

Препоръчва се редовен контрол на растежа на деца и младежи, които са подложени на продължително лечение с кортикостероиди, независимо от формата на приложение. Ако растежът се забави, терапията трябва да се преоцени в посока на понижаване на дозата инхалаторен кортикостероид. Ползата от Предимствата на лечението с кортикостероиди и възможните рискове от потискане на растежа трябва да се оценят. В допълнение трябва да се обмисли насочване на пациента към педиатър пулмологравният е възможният риск от потискане на растежа.

Както и при други инхалаторни терапии може да се наблюдава парадоксален бронхоспазм непосредствено след инхалация. Ако е налице остра реакцияреакцията е тежка, лечението с инхалаторен будезонид трябва незабавно да се преустанови, пациентът да се преоцениизследва и ако е необходимо да се назначи алтернативна терапия.

Намалената чернодробна функция може да повлияе отделянето на глюкокортикостероидите. Интравенозната фармакокинетика на будезонид при пациенти с цироза и здрави пациенти е подобна. След перорален прием фармакокинетиката на будезонид е била повлияна от понижената чернодробна функция, което проличава от повишената концентрация на системно ниво. Това е с минимална клинична значимост за Pulmicort Turbuhaler, тъй като след инхалиране пероралният принос за експозицията на будезонид е незначителен.

Необходимо е специално внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза и при пациенти с гъбични или вирусни инфекции на дихателните пътища.

При лечение с високи дози за продължителен период от време може да се появи надбъбречна недостатъчност.

Препоръчва се редовен контрол на растежа на деца и младежи, които са подложени на продължително лечение с кортикостероиди, независимо от формата на приложение. Предимствата на лечението с кортикостероиди трябва да се сравнят с възможният риск от потискане на растежа.

Пациентите трябва да се предупредят да се обърнат към лекар, ако ефектът от лечението намалее по принцип, тъй като многократните инхалации при тежки астматични пристъпи не трябва да забавят започването на друго важно лечение. Ако се наблюдава внезапно влошаване, лечението трябва да се допълни с кратък курс на терапия с перорални кортикостероиди.



Понижената чернодробна функция може да окаже влияние върху елиминацията на будезонид.

#### 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не са известни клинично значими взаимодействия с лекарства, които се използват за лечение на астма.

При едновременно приложение кетоназол 200 mg веднъж дневно е увеличил плазмените концентрации на перорално приложен будезонид (3 mg еднократна доза) средно шест пъти. Когато кетоназол е бил приложен 12 часа след будезонид, концентрацията се е увеличила средно три пъти. Липсва информация за инхалаторно приложен будезонид, но и в този случай се очаква голямо увеличение на плазмените нива. Тъй като липсват данни, които да позволят да се направят предложения за дозиране, тази комбинация трябва да се избягва. Ако това не е възможно, интервалът между приемите на кетоназол и будезонид трябва да бъдат колкото е възможно по-дълги. Трябва да се обмисли и намаление на дозата на будезонид. Други мощни инхибитори на CYP3A4, напр итраконазол вероятно също предизвикват подчертано увеличение на плазмените нива на будезонид.

Повишени плазмени концентрации и засилени ефекти на кортикостероидите са наблюдавани при жени, които приемат също и естрогени и контрацептивни кортикостероиди, но не е наблюдаван ефект с будезонид и едновременен прием на нискодозирани комбинирани перорални контрацептиви.

Тъй като надбъбречната функция може да бъде потисната, тестът със стимулиране с АКГХ за диагностика на хипофизарна недостатъчност може да даде фалшиви резултати (ниски стойности).

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Данните от приблизително 2000 бременности не са разкрили повишен риск от малформации в резултат на лечението с будезонид. Изследванията при животни са показали, че глюкокортикоидите могат да индуцират малформации, но се счита, че това няма значение за човека в препоръчаната дозировка.

Проучванията върху животни също така са установили, че при експозиции под тератогенната доза, е налице връзка между ексцесивните пренатални кортикостероиди и увеличаване на риска за интраутеринна ретардация на растежа, сърдечно-съдово заболяване при възрастни, и перманентни промени в плътността на кортикостероидните рецептори, невротрансмитерния обмен и поведение при експозиции под тератогенната доза.

По време на бременност целта трябва да бъде прилагането на най-ниската ефективна доза на будезонид е, като се има предвид риска от влошаване на астмата.



Както и при други лекарства приложението на будезонид по време на бременност изисква оценка на ползите за майката спрямо риска за плода.

#### Кърмене

Будезонид се екскретира с кърмата. Въпреки това не се очаква приемът на Pulmicort Turbuhaler в терапевтични дози да окаже влияние върху кърмачето. Pulmicort Turbuhaler може да се използва по време на кърмене.

Поддържащо лечение с инхалаторен будезонид (200 или 400 микрограма два пъти дневно) при астматични кърмачки е довело до незначителна системна експозиция на будезонид при кърмачетата.

При фармакокинетично проучване, определената дневна доза при кърмачета е 0,3% от дневната майчина доза и за двете дозови нива, а средната плазмена концентрация при кърмачетата е оценена на 1/600 от концентрациите наблюдавани в плазмата на майката, като се приеме пълна орална бионаличност на кърмачето. Концентрациите на будезонид в плазмените проби на кърмачетата са по-ниски от границата за количествено определяне.

Въз основа на данните за инхалаторен будезонид и факта, че будезонид проявява линейна фармакокинетика в терапевтичните дозови интервали след назално, инхалаторно, перорално и ректално приложение, в терапевтични дози будезонид експозицията на кърмачето се очаква да бъде ниска.

#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Pulmicort Turbuhaler не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Може да се очаква, че до 10% от лекуваните пациенти ще получат локални нежелани реакции.

Честотите на нежеланите реакции са степенувани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции по системо-органен клас (СОК) и честота

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Орофарингеална кандидоза
Нарушения на	Редки	Незабавни и късни реакции на



имунната система		свръхчувствителност, включително обрив, контактен дерматит, уртикария, ангиоедем и анафилактична реакция
Ендокринни нарушения: Нарушения на ендокринната система	Редки	Признаци и симптоми на системни кортикостероидни ефекти, включително надбъбречна супресия и забавяне на растежа*
Нарушения на зрителните органи	Неизвестна честота	Глаукома, катаракта
Психиатрични нарушения	Редки	Безпокойство, нервност, депресия, поведенчески промени (предимно при деца)
	Неизвестна честота	Нарушения на съня, тревожност, психомоторна хиперактивност, агресия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица, прегракналост, дразнене в гърлото
	Редки	Бронхоспазъм, дисфония, прегракналост**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Кръвонасялане

Чести (>1/100, <1/10)

*Дихателни пътища:* Candida—инфекции—на орофаринкса, дразнене—в гърлото, кашлица, прегракналост

Редки (>1/10 000, <1/1000)

*Общи:* Ангиоедем

*Кожа:* Уртикария, обрив, дерматит

*Дихателни пътища:* Бронхоспазъм

*Психиатрични нарушения:* безпокойство, нарушения на съня, нервност, депресия, възбуда, поведенчески нарушения (главно при деца)

\* Обърнете се към „Педиатрична популация“ по-долу

\*\* Рядко при деца

#### Описание на избрани нежелани реакции

Поради риска от инфекции, причинени от *Candida*, пациентът трябва да изплаква устата си с вода след всяко впръскване.

В отделни случаи може да възникнат симптоми и признаци на системни глюкокортикоидни ефекти, включително надбъбречна хипофункция.

#### Педиатрична популация

Поради риск от забавяне на растежа при педиатричната популация, растежът трябва да се следи, както е описано в точка 4.4.





#### 4.9 Предозиране

Не се очаква остро предозиране дори в прекомерни дози с Pulmicort Turbuhaler да предизвика клинични проблеми. Ако той се използва хронично във високи дози, може да възникнат системни глюкокортикоидни ефекти, като хиперкортицизъм и потискане на надбъбречната функция.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: R03BA02 противовъзпалително инхалаторно средство при лечение на астма

Будезонид е глюкокортикостероид с висока локална противовъзпалителна активност.

Точният механизъм на действие на глюкокортикостероидите при лечение на астма не е изцяло изяснен. Вероятно от значение са противовъзпалителните действия като потискане отделянето на възпалителен медиатор и потискане на цитокинмедираните имунни реакции. Присъщата активност на будезонид, измерена посредством афинитета му към глюкокортикостероидния рецептор е около 15 пъти по-висока от тази на преднизолон.

Будезонид има противовъзпалителни ефекти, проявяващи се с намалена бронхиална обструкция както през ранната, така и през късната фаза на алергичната реакция. Будезонид намалява активността на хистамина и метахолина в дихателните пътища на хиперреактивните пациенти.

Проучвания са показали, че колкото по-рано се започне лечение с будезонид след началото на астмата, толкова по-добра белодробна функция може да се очаква.

#### Влияние върху концентрацията на плазмен кортизол:

Проучванията при здрави доброволци с Pulmicort Turbuhaler са показали дозозависим ефект върху плазмен и уринарен кортизол. При препоръчаната дозировка, Pulmicort Turbuhaler причинява значително по-малък ефект върху надбъбречната функция в сравнение с преднизон 10 mg, както се вижда от АСТН тестовите.

#### Педиатрична популация

Проведени са изследвания със слит лампа при 157 деца (5-16 годишни), лекувани със средна дневна доза от 504 µg в продължение на 3-6 години. Резултатите са сравнени със 111 деца с астма на същата възраст. Инхалаторният будезонид не се свързва с повишена поява на задна субкапсуларна катаракта.



При деца над 3-годишна възраст не са отбелязани системни ефекти при дози до 400 µg дневно. В границите 400-800 µg дневно може да се появят биохимични признаци на системен ефект. При дневни дози над 800 µg такива признаци са чести.

Самата астма, както и инхалаторните кортикостероиди, може да забави растежа. Проучвания при деца и младежи, лекувани с будезонид за дълъг период (над 13 години), показват обаче, че пациентите може да достигнат очакваната височина за възрастни. Инхалаторната терапия с будезонид е ефективна за профилактика на астма при физическо усилие.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

След перорална инхалация с Pulmicort Turbuhaler, максимални плазмени концентрации на будезонид (4,0 nmol/L след доза от 800 µg) се достигат до 30 минути. Максималната плазмена концентрация и площта под кривата плазмена концентрация-време се увеличават линейно с дозата, но са малко (20-30%) по-високи след многократно дозиране (3 седмично лечение) в сравнение с тези след еднократна доза. Белодробната депозиция при здрави доброволци е оценена на  $34\% \pm 10\%$  от отмерената доза (средно аритметично  $\pm$  SD), докато 22% е отложена в устната кухина, а останалата (приблизително 45% от отмерената доза) е погълната. Инхалираният будезонид бързо се резорбира и максимални плазмени концентрации се достигат до 30 минути след инхалирането. При проучвания е доказано, че средното отлагане на будезонид в белите дробове след инхалиране чрез спрей под налягане е 25-35% от дадената доза. Системната бионаличност е приблизително 38%.

### Разпределение

Будезонид е с обем на разпределение приблизително 3 L/kg. Свързването с плазмените протеини е средно 85-90%.

### Метаболизъм

Будезонид е подложен на екстензивен ( $\approx 90\%$ ) метаболизъм при първо преминаване през черния дроб до метаболити с ниска глюкокортикоидна активност. Глюкокортикоидната активност на основните метаболити 6β-хидроксибудезонид и 16α-хидроксипреднизолон е под 1% от тази на будезонид. Метаболизмът на будезонид е медиран предимно от CYP3A, подгрупа на цитохром p450.

### Разпределение и метаболизъм

Свързването с плазмените протеини е приблизително 90%. Обемът на разпределение е приблизително 3 L/kg. Будезонид се подлага на изразен (90%) метаболизъм при първо преминаване през черния дроб до метаболити с ниска глюкокортикоидна активност. Глюкокортикоидната активност на основните метаболити 6β-хидроксибудезонид и 16α-хидроксипреднизолон е под 1% от тази на будезонид.

### Елиминиране



Будезонид се елиминира посредством метаболизиране, което се катализира предимно от ензимите CYP3A4. Метаболитите на будезонид се екскретират предимно чрез бъбреците в урината в непроменена или конюгирана форма. В урината не се открива. Само незначителни количества непроменен будезонид се откриват в урината. Будезонид има висок системен клирънс (приблизително 1,2 L/min) при здрави доброволци и времето на полуелиминиране от плазмата след интравенозно приложение е средно 2-34 часа.

#### Линейност

Фармакокинетиката на будезонид е пропорционална на дозата при клинично приложими дози е клинично значение.

#### Педиатрична популация

Будезонид има системен клирънс приблизително 0,5 L/min при 4-6 годишни деца с астма. Клирънсът на kg телесно тегло при деца е с приблизително 50% по-голям от този при възрастни. Времето на полуелиминиране на будезонид след инхалация е приблизително 2,3 часа при деца с астма. То е приблизително същото като при здрави възрастни. При деца с астма лекувани с Pulmicort Turbuhaler (800 µg еднократна доза) плазмената концентрация достига C<sub>max</sub> (4,85 nmol/L) 13,8 минути след инхалиране и след това рязко се понижава; AUC е 10,3 nmol·h/L. Стойността на AUC като цяло е сравнима с тази наблюдавана при възрастни на същата доза, обаче, C<sub>max</sub> клони към по-високи стойности при деца. Белодробната депозиция при деца (31% от номиналната доза) е подобна на тази отчетена при здрави възрастни (34% от номиналната доза).

Фармакокинетиката на будезонид при пациенти с увредена бъбречна функция е неизвестна. Експозицията на будезонид може да се увеличи при пациенти с чернодробно заболяване.

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

При токсикологични изследвания будезонид е предизвикал само глюкокортикоидни ефекти.

Будезонид не е показал генотоксични ефекти.

При проучвания на репродукцията при животни, кортикостероиди какъвто е будезонид показват индуциране на малформации (палатосхизис, скелетни малформации). Въпреки това тези експериментални резултати изглежда не се отнасят за хора при прилагане на препоръчителните дози.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**



Pulmicort Turbuhaler не съдържа помощни вещества

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3 Срок на годност**

2 години

#### **6.4 Специални мерки при съхранение**

Да се съхранява при температура под 30<sup>0</sup>С. Трябва да бъде съхранявано с добре затворено капаче.

#### **6.5 Съдържание на опаковката**

Pulmicort Turbuhaler многодозов инхалатор за прах, задействан при вдишване, направен от пластмаса. Всеки инхалатор съдържа 200 дози.

#### **6.6. Инструкции за употреба**

Правилната употреба на инхалатора е от съществено значение. Подробни инструкции за употреба може да намерите във всяка опаковка.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB, S – 151 85 Södertälje, Швеция

### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

9800345

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

05.11.1998/08.10.2009

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

