

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-2526</u> , 18.04.08
Слабено: <u>15/25.03.08</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ГЕНТАМИЦИН СОФАРМА 10 mg/ml инжекционен разтвор 1 ml
GENTAMICIN SOPHARMA 10 mg/ml solution for injection 1 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула (1 ml) инжекционен разтвор съдържа активно вещество гентамицинов сулфат (gentamicin sulphate), екв. на 10 mg гентамицин (gentamicin).

Помощни вещества: метил парахидроксibenзоат, пропил парахидроксibenзоат, натриев сулфит, безводен и др.

За пълния списък на помощните вещества, вж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

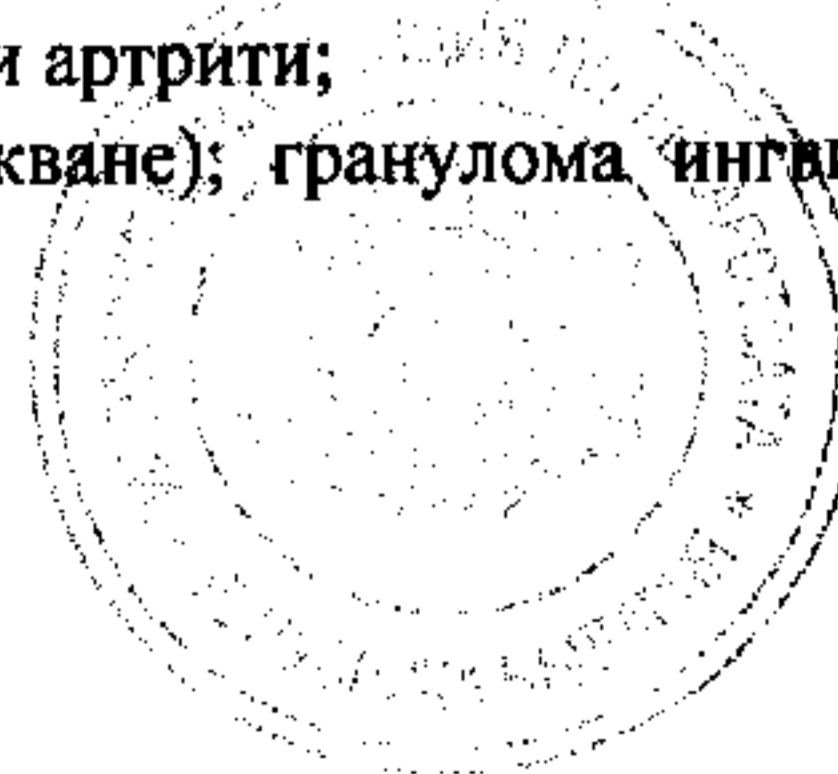
Инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За краткотрайно лечение на сериозни инфекции, причинени от чувствителни към гентамицин микроорганизми: Gr (-) микроорганизми: *Escherichia coli*, *Proteus spp.* (indole positive and indole negative), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Providencia spp.* и някои Gr (+) микроорганизми.

- Тежки системни инфекции: бактериална септицемия (включително неонатален сепсис и бактериални ендокардити), перитонити, инфекции при имunosупресирани пациенти, пациенти с тумори, пациенти с инфекции при изгаряне;
- Усложнени и рецидивиращи инфекции на отделителната система - уретрити, цистити, пиелити, цистопиелити, пиелонефрити, инфекции, вследствие нефролитиаза, простатити, вкл. гонококови. При първоначално възникнали и неусложнени инфекции на пикочната система гентамицин се прилага единствено, когато причинителят не е чувствителен към антибиотици с по-ниска нефротоксичност;
- Тежки инфекции на дихателните пътища: тежки пневмонии или пневмония с доказан причинител, екзацербация на муковисцидоза, бронхиектазии и гноен хроничен бронхит, плеврален емпием;
- Инфекции на централната нервна система (включително менингит, менингоенцефалити);
- Инфекции на уши-нос-гърло: мастоидити, otitis media и синусити, особено причинени от Gram-отрицателни бактерии (вкл. *Pseudomonas spp.*);
- Инфекции на половите органи, вкл. аднексити, гонорея, простатити, епидидимити;
- Инфекции на коремните органи (инфекции на жлъчните пътища – холангити, холецистити, емпиема на жлъчния мехур, перитонит; интраабдоминален абсцес); усложнени коремни инфекции – в комбинация с метронидазол или клиндамицин;
- Инфекции на кожа и меки тъкани - инфектирани рани, абсцеси, целулити;
- Инфекции на кости и стави – остеомиелити, септични артрити;
- Бруцелоза; фелиноза (болест на котешкото одраскване); гранулома ингвинале; листериоза; салмонелоза и шигелоза.



За профилактика на:

- ендокардити, причинени от стрептококи, ентерококи, стафилококи;
- хирургични инфекции при имунокомпрометирани пациенти и пациенти в интензивните отделения.

Анаеробите са естествено резистентни към аминогликозиди.

С ниско ниво на естествена резистентност са ентерококите и стрептококите, което е преодолимо чрез постигане на синергичен ефект с пеницилини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение – интрамускулно, интравенозно

Индивидуалните дневни дози за гентамицин са еднакви при интрамускулно и интравенозно приложение. Преди започване на терапия с гентамицин е необходимо да се оцени състоянието на бъбречната функция, да се определят ендогенния клирънс на креатинина и серумната му концентрация. Тези показатели се проследяват периодично по време на лечението. Препоръчва се преди лечението да се направи скарификационна проба за чувствителност.

При мониториране на плазмените концентрации дозировката се определя така, че да се избягва продължително поддържане на максимална плазмена концентрация над 12 µg/ml. Плазмената концентрация на гентамицин не трябва да надвишава 2 µg/ml преди всяко следващо приложение.

Пациенти с нормална бъбречна функция

Препоръчаната дозировка при неусложнени инфекции е 2 mg/kg еднократно или на 2 приема.

При тежки инфекции обичайната дозировка е 3 mg/kg дневно.

При животозастрашаващи инфекции, обикновено в първите 2-3 дни от лечението се прилага доза от 5 mg/kg дневно, разделена на 3-4 приема, след което дозата се понижава на 3 mg/kg дневно.

Интравенозно приложение:

Интравенозно се прилага в случай, че е невъзможно интрамускулно въвеждане.

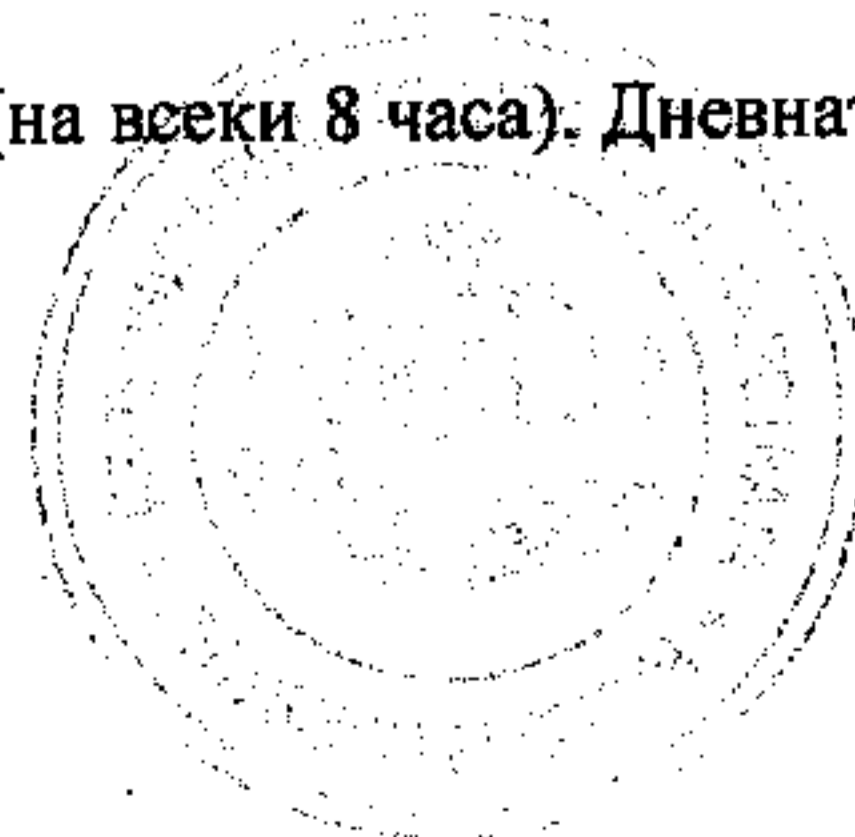
Интравенозно прилагане на гентамицин се препоръчва при бактериална септицемия или шок, при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, хематологични нарушения, тежки изгаряния, при болни с редуцирана мускулна маса. Дозите са еквивалентни на тези, използвани при интрамускулно прилагане.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Инфузионният разтвор се приготвя, като еднократната доза се разрежда с 50 до 200 ml стерилен физиологичен разтвор 0,9% или друг съвместим разредител (5 % декстроза). При деца количеството на разтворителя е необходимо да се понижи. Инфузията продължава 1,5 до 2 часа.

Интрамускулно приложение:

Възрастни - 2 до 5 mg/kg/дневно, разпределено на 3 дози (на всеки 8 часа). Дневната доза не трябва да надвишава 8 mg/kg тегло.



При пациенти с животозастрашаващи инфекции дневна доза от 5 mg/kg може да се приложи, разпределена на 3 или 4 пъти през първите 2-3 дни от лечението, след което може да се понижи до 3 mg/kg/дневно.

За профилактика и лечение на стрептококови и ентерококови ендокардити – 1 mg/kg на всеки 8 часа, заедно с пеницилин или ванкомицин; максималната допустима доза за профилактика при високорискови пациенти е 120 mg преди провеждане на анестезия, заедно с пеницилин или ванкомицин или тейкопланин.

При инфекции на уринарния тракт може да се прилага в еднократна дневна доза 160 mg. Еднократно приложение на дневна доза не се препоръчва при пациенти на възраст над 65 години, при нарушена бъбречна функция, при продължителност на лечението за повече от 10 дни, при неутропения, при инфекции, причинени от Gr (+) микроорганизми; при инфекции, причинени от *Pseudomonas* и *Serratia*.

Деца:

Деца на възраст от 2 до 11 год: 6 до 7,5 mg/kg/дневно (2 до 2,5 mg/kg), разпределено в 3 дози (на всеки 8 часа). Препоръчваната максимална дневна доза при животозастрашаващи инфекции е до 7,5 mg/kg тегло.

Новородени и кърмачета: 7,5 mg/kg/дневно (по 2,5 mg/kg, въвеждани на всеки 8 часа).

Недоносени или новородени на възраст до 1 седмица след раждането: 5 mg/kg/дневно, въвеждани през 12 часа

Пациенти над 65-годишна възраст – първоначално се оценява функцията на бъбреците. При нарушена функция виж дозировката при нарушена бъбречна функция.

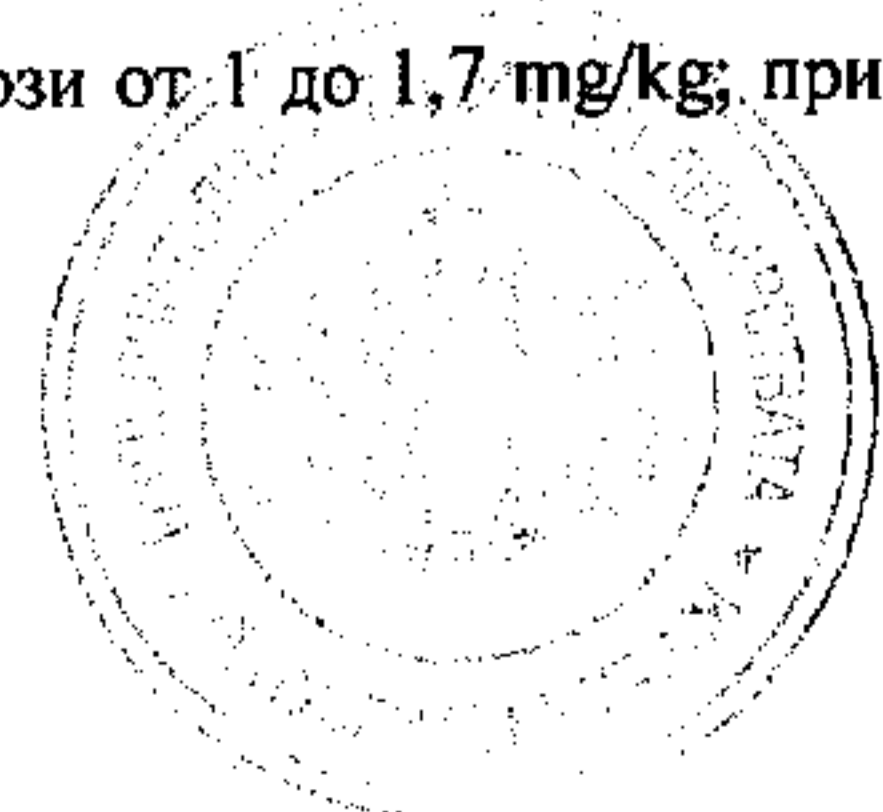
Пациенти с нарушена бъбречна функция

- Не се препоръчва еднократно прилагане на дневната доза.
- Необходимо е бъбречната функция да бъде мониторирана и да се приложи адекватна доза в зависимост от състоянието ѝ.
- Дозировката се определя в съответствие със стойностите на креатининовия клирънс и серумното ниво на креатинина.

В случаите, когато е невъзможно определянето на концентрациите на гентамицин в плазмата, в таблицата са отразени интервалите на дозиране в зависимост от състоянието на бъбречната функция, оценена по стойностите на серумния креатинин.

Възрастни пациенти тегло (kg)	Доза (mg)	Креатининов клирънс (ml/min)	Серумен креатинин (mg %)	Урея в кръвта (mg %)	Честота на прилагане
над 60	80	Над 70	< 1,4	< 38	На всеки 8 часа
		35 - 70	1,4 - 1,9	38 - 63	На всеки 12 часа
		24 - 34	2,0 - 2,8	64 - 84	На всеки 18 часа
		16 - 23	2,9 - 3,7	85 - 105	На всеки 24 часа
		10 - 15	3,8 - 5,3	106 - 159	На всеки 36 часа
		* 5 - 9	5,4 - 7,2	160 - 214	На всеки 48 часа
60 или <	60	Както горепосочените	Както горепосочените	Както горепосочените	Както горепосочените

При възрастни пациенти на хемодиализа се препоръчват дози от 1 до 1,7 mg/kg; при деца препоръчваната доза е 2 mg/kg след всяка хемодиализа.



Чернодробна недостатъчност

Не се изисква корекция на препоръчаната дозировка.

Средна продължителност на лечението - 7-10 дни при интрамускулно приложение и 5-7 дни при интравенозно приложение.

Терапевтичният ефект при чувствителни микроорганизми се проявява 24 до 48 часа от началото на приложението. В случай, че в рамките на 3 до 5 дни няма терапевтична ефективност е необходимо лечението да се прекрати. При наличието на септични огнища, изискващи хирургичен дренаж или при резистентност на микроорганизмите е възможно инфекцията да не се повлияе.

В случай на необходимост терапията да продължи повече от 10 дни (при трудно повлияващи се или усложнени инфекции) се преценява съотношението полза/риск. Лечението след 10-ия ден продължава при проследяване на серумните концентрации на гентамицин, бъбречната функция и функциите на слуховия и вестибуларния апарат.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество гентамицин или аминогликозидни антибиотици (съществува кръстосана свръхчувствителност към антибиотиците от този клас);
- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества;
- Тежка бъбречна недостатъчност;
- Нарушения на слуховия нерв;
- Ботулизъм;
- Бременност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

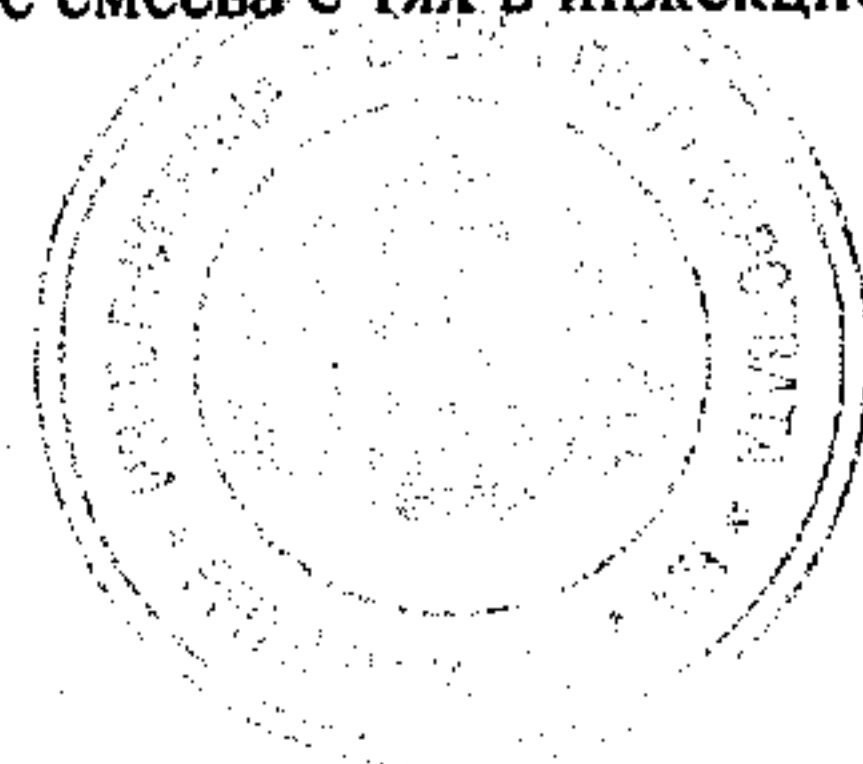
- Рискът от поява на ото-или нефротоксичност е свързан с приема на по-високи дози, нарушена бъбречна функция или продължително лечение. Напредналата възраст и дехидратацията са фактори, които могат да засилят риска от токсичен ефект. Препоръчва се максималните плазмени концентрации на гентамицин да не надвишават 12 µg/ml, поради повишен риск от ото- и нефротоксичност. При продължително лечение с гентамицин е необходимо да се контролира бъбречната функция и да се проследява състоянието на слуха.
- При пациенти с нарушения на кохлеарния и вестибуларен апарат прилагането на гентамицин не се препоръчва или гентамицин се назначава с внимание.
- При пациенти над 65-годишна възраст и необходимост от прилагане на гентамицин за по-голяма сигурност предварително се оценява бъбречната функция и се определят стойностите на креатинина.
- Мониторинг на плазмените концентрации на гентамицин се препоръчва и при пациенти с муковисцидоза и обезитас.
- При поява на цилиндрични тела, еритроцити, левкоцити, албуминурия, понижен клирънс на креатинина, повишени стойности на креатинин в урината, намалено относително тегло, олигурия, както и при прогресираща азотемия лечението се прекратява и пациентът незабавно се хидратира.
- Характерният за аминогликозидите кураре-подобен ефект може да доведе до миорелаксация, поради което гентамицин трябва да се назначава с внимание при пациенти, страдащи от паркинсонизъм и миастения гравис.



- В случай, че се налага хирургична интервенция е необходимо да се уведоми анестезиологът, че болният е на лечение с гентамицин поради риск от засилване на нервномускулния блок.
- При новородени и недоносени деца елиминационният полуживот на гентамицин се удължава поради незрелост и недоразвитост на бъбреците, което налага стриктно и внимателно дозиране.
- Аминогликозидите са активни в алкална среда.
- Гентамицин не се прилага, когато антибиограмата показва, че причинителите не са чувствителни към него.
- Анаеробите са естествено резистентни към аминогликозиди.
- С ниско ниво на естествена резистентност са ентерококите и стрептококите, което е преодолимо чрез постигане на синергичен ефект с пеницилини.
- След интратекално или интравентрикуларно прилагане на аминогликозиди в изолирани случаи е възможна поява на менингеално дразнене, арахноидити, полирадикулити и вентрикулити.
- Съдържащият се като помощно вещество натриев сулфит в редки случаи може да предизвика алергични реакции, включително анафилактични реакции при свръхчувствителни пациенти. Повишена чувствителност към сулфити се наблюдава често при астматици.
- Парахидроксibenзоатите, влизащи в състава на продукта, рядко могат да предизвикат реакция на свръхчувствителност от бърз тип с уртикария и бронхоспазъм.

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

- Необходимо е да се избягва комбинирането на аминогликозидните антибиотици помежду им поради засилване на ото- и нефротоксичните ефекти.
- Необходимо е да се избягва едновременното приложение на гентамицин и други лекарствени продукти, които са невро- или нефротоксични: бацитрацин, цисплатин, амфотерицин В, колистин, ванкомицин, индометацин.
- Комбинирането на аминогликозидите с цефалоспорини или полимиксини повишава риска от поява на нефротоксичност.
- Едновременното приложение на аминогликозидите с фуросемид или етакринова киселина при бъбречна недостатъчност повишава ототоксичния и нефротоксичния риск, особено при интравенозното му приложение.
- При едновременното приложение на гентамицин с периферни миорелаксанти може да се засили нервно-мускулната блокада, възможна е поява на апнея.
- Гентамицин засилва ефекта на ботулиновия токсин, поради което трябва да се избягва приложението му при ботулизъм.
- Възможно е гентамицин да предизвика тежка респираторната депресия при пациенти, приемащи общи анестетици или опиоиди.
- Наблюдава се синергизъм по отношение на химиотерапевтичния ефект между бета-лактамните антибиотици и аминогликозидите. Установен е антагонизъм между аминогликозидите и бактериостатично действащите антибиотици (тетрациклини, хлорамфеникол, линкозамиди).
- Известни са физико-химични несъвместимости между гентамицин и следните лекарствени субстанции: бета-лактамни антибиотици, новобиоцин, фуросемид, хепарин, натриев бикарбонат, поради което гентамицин не трябва да се смесва с тях в инжекционни и инфузионни разтвори.



4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Гентамицин преминава през плацентарната бариера. По време на бременност употребата на продукта е противопоказана поради риск от поява на ототоксичност у плода, вкл. пълна необратима глухота.

Кърмене

Малки количества гентамицин се откриват в майчиното мляко, поради което се избягва приложението му по време на кърмене или лекарственият продукт се прилага след преценка на съотношението полза/риск. При поява на нежелани лекарствени реакции у кърмачето трябва да се преустанови кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечение с гентамицин е необходимо да се избягва шофиране и работа с машини, както и дейности, изискващи повишено внимание, поради опасност от поява на световъртеж, шум в ушите, загуба на равновесието .

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDra отговаря на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$) и много редки ($<1/10\ 000$), включително единични съобщения.

Всички аминогликозидни антибиотици могат да предизвикат необратимо нарушение на слуха с увреждане на кохлеарния и вестибуларния нерв, да окажат токсично действие върху бъбреците и да предизвикат нервно-мускулен блок. Тези нежелани ефекти по-често се наблюдават при пациенти с нарушена бъбречна функция, при съпътстващо лечение с други ото- и нефротоксични лекарствени продукти, при продължително лечение с гентамицин и/или при прилагане на по-високи от препоръчаните дози.

Нарушения на кръвоносната и лимфната система

Редки - промени в кръвните показатели: гранулоцитопения, тромбоцитопения, левкопения, анемия, еозинофилия, хипокалиемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия.

Нарушения на имунната система

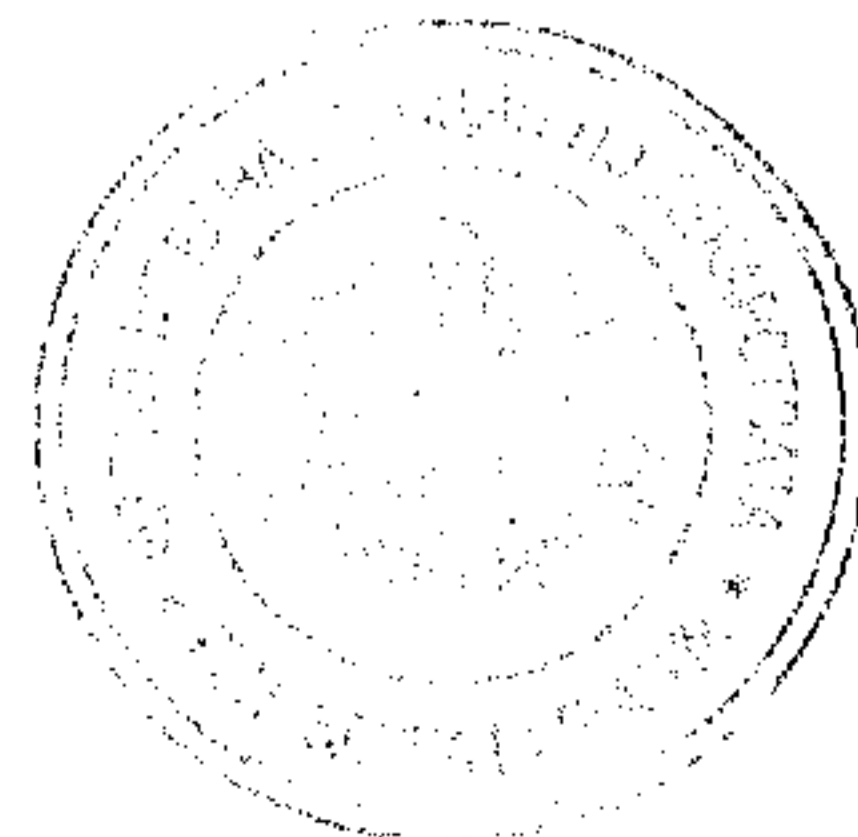
Много редки - реакции на свръхчувствителност, проявяващи се с уртикария, други кожни обриви, сърбеж; реакции на свръхчувствителност при астматици, поради наличие на сулфит в състава на продукта; реакции на свръхчувствителност, поради наличие на хидроксibenзоати в състава на продукта.

Нарушения на нервната система

Наблюдавани са главоболие, парестезии.

Невротоксичност – след прилагане на гентамицин е възможно възникване на невротоксичност с проява на периферни невропатии и на централни симптоми, вкл. енцефалопатия, конфузия, летаргия, халюцинации, конвулсии и ментална депресия.

Невротоксичност – Невромускулна блокада - по-рядко може да се наблюдава респираторна депресия, апнея и мускулна блокада, поради наличното невроромускулно блокиращо действие на аминогликозидните антибиотици.



Стомашно-чревни нарушения

Нечести - стоматити, гадене и повръщане, диария

Инфекции и инфестации

Възможно е развитие на суперинфекции от резистентни на гентамицин микроорганизми и гъбички.

Съдови нарушения

Чести – отоци.

Хипотензия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Атрофия или мастна некроза в мястото на прилагане.

Ушни и лабиринтни нарушения

Много чести - *Невро- и ототоксичност* – токсичните ефекти върху осмия краниален нерв се проявяват с намален слух, вертиго, тинитус.

Кохлеарните нарушения в началото се манифестират със загуба на слуха само към високите тонове, а по отношение на вестибуларната система със световъртеж и нарушение на равновесието.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести - Преходно повишаване на серумния билирубин, трансаминазите и алкалната фосфатаза.

Нарушения на отделителната система

Много чести - увреждане на бъбречната функция; нарушена гломерулна филтрация, най-често обратима

Нефротоксичност – първоначалните симптоми на бъбречните нарушения са повишаване на стойностите на серумния креатинин, албуминурия, поява на еритроцити, левкоцити и цилиндри в урината, олигурия, азотемия. Това води до намалена гломерулна филтрация и електролитен дисбаланс, последвани от остра тубулна некроза.

Много редки - бъбречна недостатъчност.

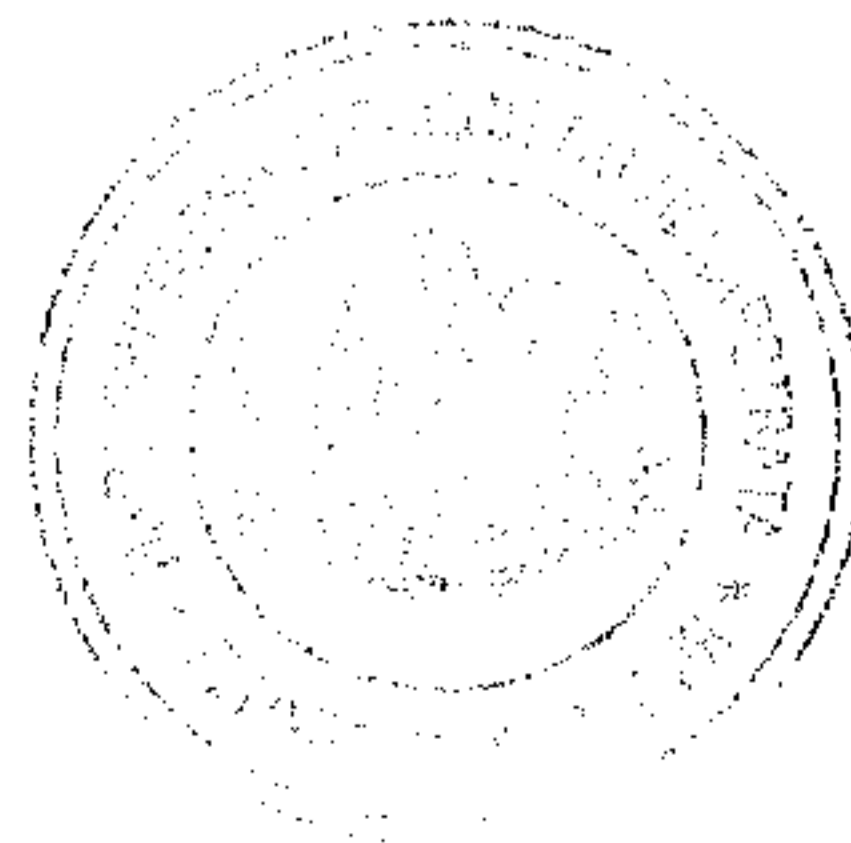
4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране най-често са: гадене, повръщане, световъртеж, невромускулна блокада, апнея.

Лечение

При предозиране с аминогликозидни антибиотици пациентът се подлага на хемодиализа или перитонеална диализа. При поява на невромускулен блок се назначават венозно калциеви соли или неостигмин. При новородени може да се извърши обменно кръвопреливане.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група – Антибактериални за системно приложение. Аминогликозиди. АТС код: J01GB03

Гентамицин се отнася към групата на аминогликозидните антибиотици. Аминогликозидите са широко-спектърни антибиотици, особено ефективни спрямо аеробни и факултативно анаеробни Грам-отрицателни бактерии, като Сем. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Те упражняват бърз бактерициден ефект върху чувствителните микроорганизми. Гентамицин действа бактерицидно на: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus spp.* (индол позитивни и индол негативни), *Providencia spp.*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia spp.*, *Citrobacter freundii* и *Staphylococcus spp.* (вкл. пеницилин- и метицилин-резистентни). Гентамицин е активен и срещу следните Грам-отрицателни микроорганизми: *Brucella*, *Calymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Francisella*, *Vibrio* и *Yersinia*, *Salmonella* и *Shigella*, както и към някои изолати *Neisseria*. От Gr (+) микроорганизми са чувствителни още *Listeria monocytogenes* и *S. epidermidis*. Резистентни на гентамицин са обикновено *Enterococcus spp.* и *Streptococcus spp.* Механизмът на действие на гентамицин е подобен на останалите аминогликозиди: необратимо свързване към 30 S рибозомата с инхибиране на протеиновия синтез и погрешно четене на генетичния код; последващо инкорпориране на грешни протеини в цитоплазмената мембрана, дезорганизацията ѝ и ускорено навлизане на аминогликозида в клетката.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Гентамицин се резорбира много бързо и пълно след мускулно приложение. След парентерално приложение дифундира главно в екстрацелуларните течности, като преминава в малка степен в цереброспиналната течност.

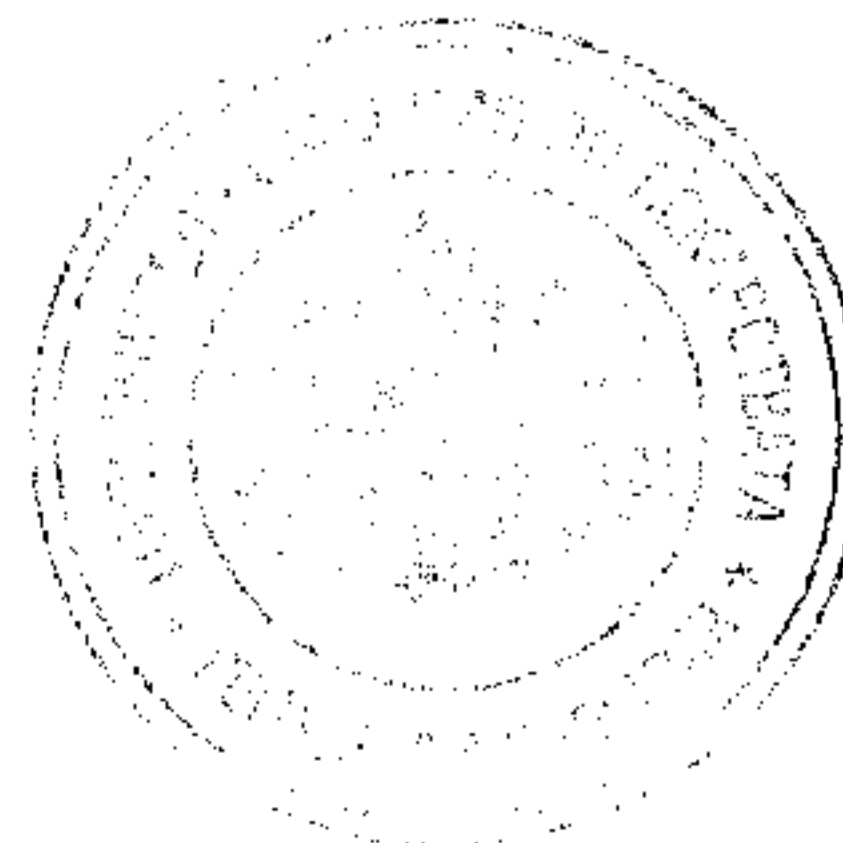
След интрамускулно приложение на доза от 1 mg/kg максимални серумни концентрации от порядъка на 4 µg/ml се достигат след 30 до 60 мин., подобни на стойностите след интравенозно приложение. Съществуват значителни индивидуални вариации. Ефективната плазмена концентрация е 4-8 µg/ml.

Разпределение

Свързва се слабо с плазмените протеини (< 20%). Обемът на разпределение (Vd) е 0,3 l/kg. Разпределя се добре в тъканите – сърце, белодробна тъкан, спутум, бронхиален секрет, жлъчка, интерстициална, плеврална и синовиална течност. Преминава бързо в перилимфата на вътрешното ухо и през плацентарната бариера. Достига висока концентрация в урината. В майчиното мляко се открива в малки количества. Не преминава нормалната кръвно-мозъчна бариера. Гентамицин прониква във високи концентрации в ликвора при възпалени менинги, предимно при новородени и малки деца. Когато се прилага в препоръчаните дози няма данни за кумулиране на лекарственото вещество при многократно прилагане. Подобно на всички аминогликозиди гентамицин кумулира в серума и тъканите на пациенти с нарушена или недоразвита бъбречна функция при прилагане на високи дози за продължителен период от време.

Метаболизъм

Не се метаболизира.



Екскреция

Гентамицин се екскретира непроменен чрез гломерулна филтрация. При болни с нормална бъбречна функция елиминационният му полуживот е 2-3 часа. При деца и пациенти с нарушена бъбречна функция елиминационният полуживот е удължен.

На 24-ия час в урината се установява по-малко от 70% от приложената доза, концентрацията в урината е повече от 100 µg/ml.

5.3 Предклинични данни за безопасност

LD₅₀ при интрамускулно приложение на плъхове е 1100 mg/kg, след интраперитонеално приложение е 924 mg/kg, а при мишки - 484 mg/kg.

При изпитванията за субакутна и хронична токсичност на гентамицин, в дози многократно надвишаващи терапевтичните не са установени статистически значими разлики в телесното тегло, поведението и хематологичните и клиничкохимични тестове. Установяват се незначителни преходни, предимно нефротоксични и хепатотоксични ефекти.

Няма данни за карциногенност, мутагенност и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Метил парахидроксибензоат (E218); пропил парахидроксибензоат (E216); динатриев едетат; натриев сулфит, безводен (E221); разтвор на сярна киселина (1 mol/l); вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Необходимо е да се избягва смесването *in vitro* на аминогликозиди с бета-лактамни антибиотици и новобиоцин, поради образуване на неразтворима утайка и инактивиране.

Известни са физико-химични несъвместимости между гентамицин и следните лекарствени субстанции: пеницилини, цефалоспорини, фуросемид, хепарин, натриев бикарбонат, поради което гентамицин не трябва да се смесва с тях в инжекционни и инфузионни разтвори.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

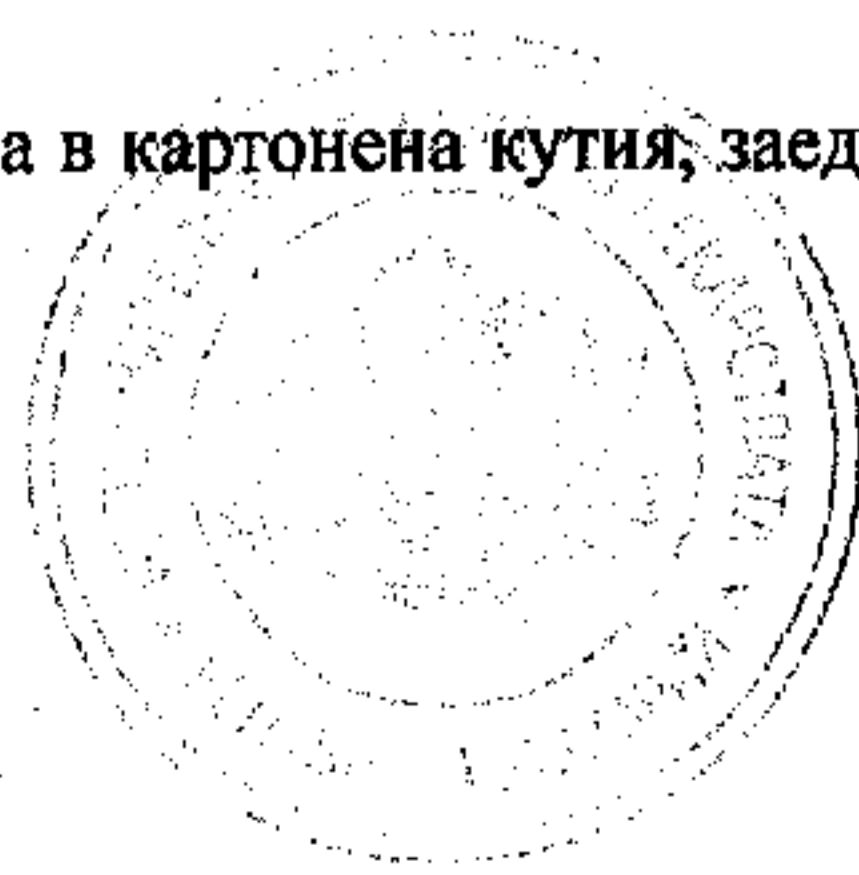
6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка

Ампули от безцветно стъкло I-ви хидролитичен клас, с вместимост 1 ml, с маркировка за отваряне на ампулата – цветна точка или пръстен.

Вторична опаковка

10 ампули в блистер от твърдо PVC фолио, 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7.ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. No 20020921

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

20.11.2002 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2008 г

