

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

ZOVIRAX™ I.V. (за интравенозна инфузия).

2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон ZOVIRAX I.V. съдържа 250 mg aciclovir под формата на натриева сол. В един флакон се съдържат приблизително 26 mg Na⁺.

3. Лекарствена форма

Прах за инфузионен разтвор.

4. Клинични данни

4.1. Показания

- Лечение на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus (включително при новородени).
- Лечение на инфекции, причинени от Varicella Zoster Virus.
- Профилактика на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus при имунокомпрометирани пациенти.
- Профилактика на инфекции, причинени от Cytomegalovirus при пациенти с костномозъчна трансплантация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка при възрастни:

Пациентите с наднормено тегло не трябва да получават доза за тяхното реално телесно тегло. Дозата, която получават трябва да бъде изчислена като за възрастни с идеално телесно тегло.

При пациенти с инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus (с изключение на herpes encephalitis) или инфекции, причинени от Varicella Zoster Virus, се препоръчва приложение на ZOVIRAX I.V. в дози 5 mg/kg т.т. през 8 часа.

При пациенти с имунен дефицит и запазена бъбречна функция, и Varicella Zoster инфекции или herpes encephalitis, се препоръчва приложение на ZOVIRAX I.V. в дози 10 mg/kg т.т. през 8 часа.

За профилактика на CMV инфекция при пациенти с трансплантация на костен мозък се препоръчва приложение на ZOVIRAX в доза 500mg/m², интравенозно, три пъти дневно през 8 часа. При пациенти с костномозъчна трансплантация се препоръчва терапията да започне 5 дни преди операцията и да продължи до 30 дни след нея. Установено е, че приложението на високи дози интравенозен ZOVIRAX намалява честотата и забавя развитието на CMV инфекцията. Ако лечението с високи дози интравенозно приложен ZOVIRAX се последва от перорален прием на високи дози ZOVIRAX в продължение на 6 месеца (виж. Лекарствена информация за перорален ZOVIRAX) смъртността и честотата на вирусемията също се намаляват.

Дозировка при деца:

Дозата на ZOVIRAX I.V. за деца на възраст между 3 месеца и една година се изчислява на базата на телесната повърхност.

При деца с инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus (с изключение на herpes

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към разрешение за употреба № 9973/15.09.04	
657/25.05.04	<i>[Signature]</i>

encephalitis) или Varicella Zoster инфекции се препоръчва ZOVIRAX I.V. в дози 250 mg/m² телесна повърхност през 8 часа.

При деца с имунен дефицит и запазена бъбречна функция, с Varicella Zoster инфекции или при деца с herpes encephalitis се препоръчва приложение на ZOVIRAX I.V. в доза 500 mg/m² през 8 часа.

Ограничени данни потвърждават, че за профилактика на CMV инфекция при деца на възраст над 2 години, с проведена костномозъчна трансплантация, може да се приложи дозата за възрастни.

При деца с увредена бъбречна функция е необходима подходяща промяна на дозата, в зависимост от степента на увреждането.

Дозировка при новородени:

Дозировката на ZOVIRAX I.V. за новородени се изчислява на базата на телесното тегло.

Препоръчва се при новородени с инфекция, причинена от Herpes simplex virus, да се прилагат дози от 10 mg/kg т.т. ZOVIRAX I.V. през 8 часа.

Дозировка при пациенти в напреднала възраст:

При тези пациенти общият телесен клирънс на aciclovir намалява паралелно с креатининовия клирънс. Препоръчва се повишено внимание за намаляване дозата на ZOVIRAX I.V. при пациенти в напреднала възраст с увреден креатининов клирънс.

Дозировка при бъбречно увреждане:

Препоръчва се повишено внимание при приложение на ZOVIRAX I.V. при пациенти с бъбречно увреждане. Препоръчва се дозировката да се коригира по следния начин:

Креатининов клирънс	Дозировка
25-50 ml/min	Трябва да се прилага препоръчаната по-горе доза (5 или 10 mg/kg т.т., или 500 mg/m ²) на всеки 12 часа.
10 - 25 ml/min	Трябва да се прилага препоръчаната по-горе доза (5 или 10 mg/kg т.т., или 500 mg/m ²) на всеки 24 часа.
0 (при анурия)-10 ml/min	За пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD), препоръчаната по-горе доза (5 или 10 mg/kg т.т., или 500 mg/m ²) трябва да се намали наполовина и да се прилага на всеки 24 часа. При пациенти на хемодиализа препоръчаната по-горе доза (5 или 10 mg/kg т.т., или 500 mg/m ²) трябва да се намали наполовина и да се прилага на всеки 24 часа, и след диализа.

Курсът на лечение със ZOVIRAX I.V. обикновено продължава 5 дни, като в зависимост от състоянието на пациента и отговора към лечението това може да се промени. Лечението на herpes encephalitis и на неонатални инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus, обикновено продължава 10 дни.

Продължителността на профилактичното приложение на ZOVIRAX I.V. се определя от продължителността на рисковия период.

Приложение:

Необходимата доза ZOVIRAX I.V. трябва да бъде прилагана чрез бавна интравенозна инфузия за период, по-голям от един час.

ZOVIRAX I.V. трябва да бъде разтварян в Water for Injections BP или NaCl BP (0,9 % w/v) в следните обеми, осигуряващи съдържание на 25 mg aciclovir в 1 ml разтвор.

За флакони ZOVIRAX I.V. 250 mg, за достигане на концентрации на aciclovir от 25 mg/ml, трябва да се използват 10 ml разтворител.

Преди приложение на препоръчаната доза трябва да се определи броя на флаконите,

които трябва да се разтворят. За да се разтвори лекарството, във всеки флакон трябва да се въведе препоръчаното количество разтворител. След това се препоръчва флаконът да се разклати внимателно, докато съдържанието на флакона се разтвори напълно.

След разтваряне ZOVIRAX I.V. може да се приложи чрез перфузор.

Разтвореният препарат може да бъде допълнително разреден до концентрация на aciclovir не по-висока от 5 mg/ml (0,5 % w/v), за интравенозна инфузия.

Препоръчва се необходимия обем от приготвения разтвор да се въведе в избрания разтвор за инфузия, по долуописания начин, като след това трябва да се разклати добре за по-добро смесване.

При новородени и деца, където е необходимо да се прилагат малки по обем разтвори, се препоръчва разреждането да бъде на базата на 4 ml от приготвения разтвор (100 mg aciclovir), добавени към 20 ml разтвор за инфузия.

При възрастни се препоръчва използването на пликове за инфузия, съдържащи 100 ml инфузионна течност, дори когато това ще осигури концентрация на aciclovir значително под 0,5 % w/v. По този начин един 100 ml плик за инфузия може да се използва за всяка доза между 250 mg и 500 mg aciclovir (10 и 20 ml приготвен разтвор), но втори плик за инфузия трябва да се използва за дози между 500 и 1000 mg.

При разтваряне по препоръчаните схеми, ZOVIRAX I.V. е съвместим и стабилен за период до 12 часа при стайна температура (от 15⁰C до 25⁰C), в следните инфузионни разтвори:

- Sodium Chloride Intravenous Infusion BP (0,45 % и 0,9 % w/v);
- Sodium Chloride (0,18 % w/v) и Glucose (4 % w/v) Intravenous Infusion BP;
- Sodium Chloride (0,45 % w/v) и Glucose (2,5 % w/v) Intravenous Infusion BP;
- Смесен Sodium Lactate Intravenous Infusion BP (Hartmann).

При разтваряне на ZOVIRAX I.V. по гореописаната схема, ще се получи концентрация на aciclovir не по-висока от 0,5 % w/v.

Тъй като продуктът не съдържа консерванти, разтварянето и разреждането му трябва да се провеждат в условия на пълна асептика, непосредствено преди употреба и всички неизползвани количества разтвор трябва да се изхвърлят.

При видимо помътняване или кристализиране на разтвора преди или по време на приложение, продуктът трябва да се изхвърли.

4.3. Противопоказания

ZOVIRAX I.V. е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към aciclovir или valaciclovir.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Дозата на ZOVIRAX I.V. трябва да бъде точно определена при пациенти с бъбречно увреждане, за да се избегне кумулиране на aciclovir в тялото (вж. 4.2.).

При пациенти, приемащи ZOVIRAX I.V. в по-високи дози (напр. при herpes encephalitis), се препоръчва да се проследява състоянието на бъбречната функция, особено при пациенти с дехидратация или при наличие на някакво бъбречно увреждане.

Разтвореният ZOVIRAX I.V. има pH приблизително 11,0 и не трябва да се прилага перорално.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия.

Aciclovir се елиминира непроменен главно с урината, чрез активна бъбречна тубулна секреция. Едновременният прием на лекарства, които се елиминират по този път, може да

доведе до повишаване на плазмените концентрации на aciclovir. По този механизъм, probenecid и cimetidine водят до повишаване на AUC на aciclovir, и намаляват бъбречния клирънс на продукта. Обаче, поради голямата терапевтична ширина на aciclovir, не е необходима промяна в дозата.

Необходимо е повишено внимание при пациенти на едновременно лечение с интравенозен ZOVIRAX и лекарства, които се конкурират с aciclovir за един и същ път на елиминиране. Има възможност за повишаване на плазмените концентрации на единия или двата продукта, или на техните метаболити. Установени са повишаване на AUC на aciclovir и на неактивния метаболит на имunosупресора mycophenolate mofetil, използван при трансплантирани пациенти, при едновременно приложение на двата продукта.

Необходимо е повишено внимание (с мониториране на промените в бъбречната функция) при интравенозно приложение на ZOVIRAX, едновременно с лекарства, които влияват по друг начин върху бъбречната функция (cyclosporin, tacrolimus).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

В пост - маркетинговия регистър на случаите на бременност има данни за изхода на бременността при жени, приемали различни форми на ZOVIRAX.

Данните от регистъра не показват увеличаване на броя на вродените дефекти при деца на майки, приемали ZOVIRAX, в сравнение с общата популация. Вродените дефекти не показват сходство или особеност, предполагаща обща причина.

ZOVIRAX за интравенозна инфузия може да се прилага по време на бременност само ако потенциалните ползи от лечението надвишават възможните рискове за плода.

Тератогенност:

Според данни от международно-приетите стандартни тестове, при системно прилагане на aciclovir, не се установяват ембриотоксични или тератогенни ефекти при зайци, плъхове или мишки. Фетални аномалии са установени в проведени нестандартни изпитвания при плъхове, само след прилагане на много високи, токсични за майката, дози подкожно. Връзката на тези открития с клиничната практика не е установена.

Кърмене:

След перорално приложение на дози от 200 mg ZOVIRAX, пет пъти дневно, aciclovir се установява в кърмата в концентрации, от 0,6 до 4,1 пъти по-високи от съответните плазмени. По този начин, при кърмене детето може да приеме aciclovir в дози до 0,3 mg/kg/24h. Затова се препоръчва повишено внимание при приложение на ZOVIRAX при кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ZOVIRAX I.V. се използва предимно при пациенти, които са хоспитализирани и информация за способността за шофиране и работа с машини обикновено не е приложима. Не са правени проучвания за изследване на ефекта на ZOVIRAX върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции по-долу е приблизително изчислена. За повечето нежелани реакции липсва подходяща информация, за да се изчисли честотата на нежеланите реакции. В допълнение нежеланите лекарствени реакции могат да варират по честота в

зависимост от показанието.

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции:

Много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечести $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редки $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$; много редки $< 1/10\ 000$.

От страна на кръвоносната и лимфната система

Нечести – Намаление на хематологични показатели (анемия, левкопения и тромбоцитопения)

От страна на имунната система:

Редки – анафилактична реакция

Неврологични и психиатрични:

Много редки – главоболие, замаяност, възбуда, обърканост, тремор, атаксия, дизартрия, халюцинации, психотични симптоми, гърчове, сомнолентност, енцефалопатия, кома

Горепосочените нежелани лекарствени реакции са обратими и обичайно се наблюдават при случаи с усложнения.

От страна на съдовата система

Чести – флебит

От страна на дихателната система, гръдния кош и медиастиnuma

Много редки – диспнея

От страна на гастроинтестиналния тракт:

Чести – гадене, повръщане

Много редки – диария, болка в корема

От страна на черния дроб и жлъчните пътища:

Чести – обратимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими

Много редки – обратимо повишаване на стойностите на билирубина, хепатит, жълтеница

От страна на кожата и подкожната тъкан:

Чести – сърбеж, уртикария, обриви (включително фотосенсибилизация)

Много редки – ангиоедем

От страна на бъбреците:

Чести – повишаване на серумните стойности на урея и креатинин

В някои случаи може да се прояви бързо повишаване на серумните стойности на урея и креатинин. Приема се, че тези реакции са в зависимост от върховите плазмени концентрации и от хидратацията на пациента. За да се избегне развитието на подобни реакции, продуктът да не се въвежда като интравенозна болусна инжекция, а като бавна инфузия за период над 1 час.

Много редки – остра бъбречна недостатъчност, увреждане на бъбречната функция.

Препоръчва се поддържане на подходяща хидратация на пациента. Увреждането на бъбречната функция обикновено се повлиява бързо от рехидратираща терапия и/или редуциране на дозата, или от прекратяване приложението на продукта. Въпреки това, в някои случаи се развива остра бъбречна недостатъчност.

От страна на целия организъм:

Много редки – умора, повишена температура, локални възпалителни реакции

В някои случаи се установяват тежки локални възпалителни реакции, водещи до мацериране на кожата при случайно попадане на ZOVIRAX I.V. екстраваскуларно при инфузия.

4.9. Предозиране

Предозирането на интравенозен aciclovir води до повишаване стойностите на серумния креатинин, серумния уреен азот, с последващо развитие на бъбречна недостатъчност. След интравенозно предозиране на препаратата се описват неврологични ефекти, като обърканост, халюцинации, възбуда, припадъци и кома. Хемодиализата значително допринася за отстраняването на aciclovir от кръвта и затова трябва да се обсъди като терапевтичен метод при симптоматично предозиране.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие:

Aciclovir е синтетичен пуринов нуклеозиден аналог, като при условия *in vitro* и *in vivo* проявява инхибиторна активност срещу човешки *Herpes* вируси, включително *Herpes simplex virus* (HSV) тип 1 и тип 2, *Varicella zoster virus* (VZV), *Epstein Barr virus* (EBV) и *Cytomegalovirus* (CMV). В клетъчни култури, aciclovir притежава най-висока антивирусна активност спрямо HSV-1, последвана от (активността се понижава) активност спрямо HSV-2, VZV, EBV и CMV.

Инхибиторната активност на aciclovir за HSV-1, HSV-2, VZV, EBV и CMV е високо селективна. Ензимът тимидин киназа (ТК) при здрави неинфектирани клетки, не използва ефективно aciclovir като субстрат. В резултат на това токсичността на препаратата към здрави клетки на бозайници е ниска. Ензимът ТК, активиран от HSV, VZV и EBV, превръща aciclovir в нуклеозидния аналог aciclovir monophosphate, който по-нататък се превръща от клетъчните ензими в дифосфат и накрая в трифосфат. Aciclovir triphosphate взаимодейства с вирусната ДНК полимераза, като чрез включване във веригата води до нейното прекъсване. По този начин инхибира репликацията на вирусната ДНК.

Продължителното или повторното провеждане на курсове на лечение с aciclovir при пациенти с тежък имунен дефицит може да доведе до развитие на шамове от вируса с намалена чувствителност, при които може да има резистентност към продължаващото лечение с продукта.

При повечето от изолираните при клинични случаи вируси с понижена чувствителност се установява относително намаляване на съдържанието на вирусна ТК. Описват се също така шамове с променена вирусна ТК или ДНК полимераза. При условия *in vitro*, при приложение на aciclovir срещу HSV, също може да се получи развитие на вирусни шамове с понижена чувствителност. Не е установена връзката между чувствителността на HSV към aciclovir, определена при условия *in vitro* и клиничния отговор спрямо терапията с продукта.

Всички пациенти трябва да бъдат предупредени за възможността от вирусна трансмисия, особено при наличие на активни лезии.

5.2. Фармакокинетични свойства

Плазменият полуживот на aciclovir, след интравенозно приложение, при възрастни е около 2,9 часа. По-голямата част от лекарството се екскретира непроменена с бъбреците. Бъбречният клирънс на препаратата е значително по-висок от този на креатинина. Това показва, че тубулната секреция, едновременно с гломерулната филтрация, допринася за елиминирането на лекарството с урината. Единственият значим метаболит на aciclovir е 9-

carboxymethoxy-methylguanine. Той представлява около 10-15 % от приетата доза, която се открива с урината. Когато aciclovir се приложи 1 час след прием на 1 g probenecid, плазменият полуживот и площта под кривата плазмена концентрация/време се повишават съответно с около 18 % и 40 %.

При възрастни, след инфузия в продължение на 1 час, на дози от 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg и 15 mg/kg, средните стабилни върхови плазмени концентрации (C_{ssmax}), са съответно 22,7 μmol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μmol (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 μmol (20,7 $\mu\text{g/ml}$) и 105 μmol (23,6 $\mu\text{g/ml}$). След период от 7 часа, съответните C_{ssmin} концентрации са 2,2 μmol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) и 10,2 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$) и 8,8 μmol (2,0 $\mu\text{g/ml}$). Подобни средни концентрации C_{ssmax} и C_{ssmin} при деца на възраст над 1 година се установяват при преминаване от доза 250 mg/m^2 към 5 mg/kg, също така от доза 500 mg/m^2 към 10 mg/kg. При новородени и деца на възраст до 3 месеца, при инфузия на aciclovir в дози от 10 mg/kg за над 1 час, на интервал от 8 часа, се установяват стойности на C_{ssmax} 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) и C_{ssmin} 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

При тези пациенти плазменият полуживот е 3,8 часа. При пациенти в напреднала възраст общият телесен клирънс намалява с възрастта, което се свързва с понижаването на креатининовия клирънс. Въпреки това има незначителна промяна в плазмения полуживот.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност средният плазмен полуживот е 19,5 часа. По време на хемодиализа средният плазмен полуживот на aciclovir е около 5,7 часа. Плазмените концентрации на aciclovir по време на диализа спадат приблизително с 60 %.

Концентрациите в ликвора са приблизително 50 % по-ниски от плазмените. Свързването с плазмените протеини е сравнително ниско (9 до 33 %) и лекарствени взаимодействия, включващи изместване от мястото на свързване, не се очакват.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност:

Резултатите от голям брой проучвания за мутагенност *in vitro* и *in vivo* показват, че aciclovir е малко вероятно да представлява риск за генома при човека.

Канцерогенност:

В проведените проучвания за продължителен период от време при мишки и плъхове не е установен канцерогенен ефект на aciclovir.

Фертилитет:

При опити при плъхове и кучета с aciclovir в дози, многократно надвишаващи терапевтичните, се установяват обратими ефекти върху сперматогенезата, асоциирани с обща интоксикация. Изследвани са две поколения мишки. При перорален прием на aciclovir не са установени ефекти върху фертилитета.

Няма информация за ефекта на ZOVIRAX I.V. върху фертилитета при жени. При перорален прием на aciclovir за продължителен период от време от пациенти с нормален брой сперматозоиди не се установяват промени в броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

6. Фармацевтични данни

АТС код: J05AB01

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

В един флакон приблизително 40 mg sodium hydroxide.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

60 месеца.

6.4. Специални условия за съхранение

При температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Вторична опаковка: картонена кутия.

Първична опаковка: флакон от светло стъкло, запечатан с гумена запушалка.

Количество в една опаковка: 5 флакони.

6.6. Препоръки при употреба

ZOVIRAX I.V. не съдържа консерванти.

По тази причина разтваряне или разреждане трябва да се извършват при условия на пълна асептика, непосредствено преди употребаи всички неизползвани количества разтвор трябва да се изхвърлят.

При разтваряне по описания начин ZOVIRAX I.V. има pH около 11.

Разтвореният или разреден продукт не трябва да бъдат замразявани.

Разтваряне:

ZOVIRAX I.V. трябва да бъде разтварян в Water for Injections BP или NaCl BP (0,9 % w/v) в следните обеми, осигуряващи съдържание на 25 mg aciclovir в 1 ml разтвор.

За флакони ZOVIRAX I.V. 250 mg, за достигане на концентрации на aciclovir от 25 mg/ml, трябва да се използват 10 ml разтворител.

Преди приложение на препоръчаната доза трябва да се определи броя на флаконите, които трябва да се разтворят. За да се разтвори лекарството, във всеки флакон трябва да се въведе препоръчаното количество разтворител. След това се препоръчва флаконът да се разклати внимателно, докато съдържанието на флакона се разтвори напълно.

След разтваряне ZOVIRAX I.V. може да се приложи чрез перфузор.

Разтвореният препарат може да бъде допълнително разреден до концентрация на aciclovir не по-висока от 5 mg/ml (0,5 % w/v), за интравенозна инфузия.

Препоръчва се необходимия обем от приготвения разтвор да се въведе в избрания разтвор за инфузия, по долуописания начин, като след това трябва да се разклати добре за по-добро смесване.

При новородени и деца, където е необходимо да се прилагат малки по обем разтвори, се препоръчва разреждането да бъде на базата на 4 ml от приготвения разтвор (100 mg aciclovir), добавени към 20 ml разтвор за инфузия.

При възрастни се препоръчва използването на пликове за инфузия, съдържащи 100 ml инфузионна течност, дори когато това ще осигури концентрация на aciclovir значително под 0,5 % w/v. По този начин един 100 ml плик за инфузия може да се използва за всяка доза между 250 mg и 500 mg aciclovir (10 и 20 ml приготвен разтвор), но втори плик за инфузия трябва да се използва за дози между 500 и 1000 mg.

При разтваряне по препоръчаните схеми, ZOVIRAX I.V. е съвместим и стабилен за период до 12 часа при стайна температура (от 15°C до 25°C), в следните инфузионни разтвори:

- Sodium Chloride Intravenous Infusion BP (0,45 % и 0,9 % w/v);
- Sodium Chloride (0,18 % w/v) и Glucose (4 % w/v) Intravenous Infusion BP;

- Sodium Chloride (0,45 % w/v) и Glucose (2,5 % w/v) Intravenous Infusion BP;
- Смесен Sodium Lactate Intravenous Infusion BP (Hartmann).

При разтваряне на ZOVIRAX I.V. по гореописаната схема, ще се получи концентрация на aciclovir не по-висока от 0,5 % w/v.

Тъй като продуктът не съдържа консерванти, разтварянето и разреждането му трябва да се провеждат в условия на пълна асептика, непосредствено преди употреба и всички неизползвани количества разтвор трябва да се изхвърлят.

При видимо помътняване или кристализиране на разтвора преди или по време на приложение, продуктът трябва да се изхвърли.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 20020069

9. Първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Швейцария - 25.02.1982 г.

Първа регистрация в България с Протокол № 482 от 28.04.1988 г.

10. Дата на частични промени в текста

Издание № 13
Дата: 16 юли 2003г.