

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**ABRICEF  
АБРИЦЕФ**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20 000 149

Разрешение № П-1288, 19. 07. 2010

Одобрение № /

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ABRICEF 1g powder for solution for injection  
АБРИЦЕФ 1g прах за инжекционен разтвор

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в един флакон: Цефотаксим натриева сол (*Cefotaxime sodium*) 1.048 g,  
екв. на 1g Цефотаксим (*Cefotaxime*)

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор  
Описание - бял или бледо жълт прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Прилага се за лечение на инфекции, причинени от чувствителни към действието на цефотаксим микроорганизми като:

- Септицемия;
- Инфекции на дихателните пътища – остри и хронични бронхити, бактериални пневмонии, инфектирани бронхиектазии, белодробен абсцес и следоперативни инфекции на гръдния кош;
- Инфекции на отделителната система – остър и хроничен пиелонефрит, цистит и асимптоматична бактериурия;
- Инфекции на кожата и меките тъкани;
- Инфекции на костите и ставите – остеомиелит и септичен артрит;
- Акушеро-гинекологични инфекции – тазово-възпалителна болест;
- Интраабдоминални инфекции – перитонит, инфекции на жлъчните пътища;
- Гонорея, в случаите при които пеницилиновата терапия е неподходяща или е не довела до очаквания ефект;
- Менингит, ендокардит и други инфекции изискващи парентерално лечение и причинени от чувствителни към цефотаксим бактерии.
- Лаймска болест.

Прилага се за пре- и постоперативна профилактика при пациенти, подложени на хирургични интервенции, за които е известно или се предполага, че е настъпила или е възможна контаминация.

Лечението с продукта трябва да бъде в съответствие с националните и/или регионални насоки за антибиотична терапия.

### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Прилага се интравенозно (като директна инжекция или под формата на инфузия) или интрамускулно. Дозировката, начина и честотата на приложение трябва да бъдат определени в зависимост от тежестта на инфекцията, чувствителността на причинителя и състоянието на пациента. Лечението може да бъде иницирано и преди резултатите от тестовете за бактериална чувствителност да бъдат налични.

#### Възрастни

Препоръчваната доза при леки и средно тежки инфекции е 1 g двукратно дневно през 12 часови интервали.

Дозата при тежки инфекции може да бъде повишена до 12 g дневно, равномерно разделена в 3-4 приема. При инфекции, причинени от чувствителни шамове *Pseudomonas spp.* е необходимо дневната доза да бъде > 6 g.

#### **Деца**

Препоръчваната дневна доза при леки и средно тежки инфекции е 100-150 mg/kg, разделена в 2-4 равномерни дози. При много тежки инфекции обикновено е необходима доза от порядъка на 200 mg/kg.

#### **Новородени**

Препоръчваната дневна доза е 50 mg/kg, разделена в 2-4 равномерни дози. При много тежки инфекции обикновено се налага приложение на доза 150 - 200 mg/kg.

#### **Гонорея**

Еднократна доза от 1 g, приложена интрамускулно или интравенозно.

#### **Дозировка при пациенти с бъбречни увреждания**

Поради това, че продуктът се елиминира основно посредством екстраренални пътища, коригиране на дозата е необходимо при пациентите с тежки бъбречни увреждания (скорост на гломерулна филтрация < 5 ml/min = серумен креатинин приблизително 751  $\mu$ mol/l).

След първоначална натоварваща доза от 1 g, дневната доза трябва да бъде редуцирана с 1/2 без промяна в честотата на дозиране – първоначална доза от 1 g на всеки 12 часа следва да бъде намалена на 0.5 g на всеки 12 часа; доза от 1 g на всеки 8 часа да бъде редуцирана до 0.5 g на всеки 8 часа; дозата от 2 g на всеки 8 часа, съответно 1 g на всеки 8 часа.

Както и при другите пациенти, дозировката може да изисква допълнително адаптиране и индивидуализиране в съответствие с протичането на инфекцията и общото състояние на пациента.

#### **Дозировка при предоперативна профилактика**

Доза 1g интравенозно или интрамускулно, 30-90min. преди хирургична интервенция.

#### **Дозировка при пациенти с чернодробни увреждания**

Не се изисква коригиране на дозата.

#### **Начин на приготвяне на разтвора**

##### Интрамускулно приложение

Съдържанието на флаконите Абрицеф 1g се разтваря чрез разклащане, съответно с 4 ml стерилна вода за инжекции или стерилен 1% разтвор на лидокаин хидрохлорид. Инжектира се дълбоко интрамускулно.

##### Интравенозно приложение

За директна интравенозна инжекция – съдържанието на флаконите Абрицеф 1g се разтваря чрез разклащане с 10ml стерилна вода за инжекции. Инжектира се в продължение на 3-5 минути.

За интравенозна инфузия – съдържанието на флаконите Абрицеф 1g се разтваря чрез разклащане с най-малко 10 ml стерилна вода за инжекции и след това се разрежда с 40-100 ml от един от следните инфузионни разтвори: 0.9% натриев хлорид, 5% или 10% глюкоза, 5% глюкоза и 0.9% натриев хлорид, натриев лактат или стерилна вода за инжекции. Интравенозната инфузия се извършва за 20-60 минути.

Разтвореният за инжектиране продукт е със светло жълт или жълт до светло кехлибарен цвят, в зависимост от концентрацията, използвания разтворител и условията на съхранение.

Препоръчва се разтворите да се апликират веднага след приготвянето им. Ако това е невъзможно, приготвените разтвори могат да се съхраняват до 24 часа при температура от 2° до 8° C (в хладилник).

Приготвените с лидокаин разтвори на Абрицеф 1g за интрамускулно приложение да не се прилагат интравенозно!

#### **4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Свръхчувствителност към цефотаксим и/или други цефалоспоринови антибиотици;
- Свръхчувствителност към пеницилинови антибиотици.

#### **4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Преди всеки нов курс на лечение с продукта е необходимо да се събере подробна информация за свръхчувствителност към пеницилини и/или цефалоспоринони, поради известна кръстосана свръхчувствителност при около 5-10% от случаите. Реакциите на свръхчувствителност (анафилаксия) към тези два вида антибиотици могат да бъдат сериозни, а в някои случаи и с фатален изход.

Поради това е необходимо:

- при липса на анамнеза за свръхчувствителност да се направи скарификационна проба, а при наличие на анамнестични данни - епикутанна проба. В случай, че тя е отрицателна се прави скарификационна проба;
- след първата апликация е необходимо повишено внимание с оглед поява на алергична реакция. При развитие на такава, лечението се прекратява незабавно.

Цефотаксим трябва да се прилага внимателно при пациенти с алергична предиспозиция и бронхиална астма.

Пациентите с тежка бъбречна дисфункция трябва да бъдат лекувани с продукта в съответствие с препоръките посочени в т. 4.2. Дозировка и начин на приложение.

Както и при другите широкоспектърни цефалоспоринови антибиотици от трето поколение, при продължителна употреба съществува възможност от свръхрастеж на резистентни микроорганизми от групата на *Enterococcus spp.* и гъбички, поради което е необходима периодична оценка на състоянието на пациента. При данни за свръхрастеж следва да се предприеме специфична антибактериална терапия, в съответствие със състоянието на пациента.

По време на лечението или след приключването му не може да бъде изключена възможността от развитие на псевдомембранозен колит. Той трябва да бъде потвърден с помощта на адекватни лабораторни и микробиологични изследвания и да бъде предприета съответна терапия.

Подобно на други  $\beta$ -лактамни антибиотици, продължителното лечение може да доведе до развитие на неутропения и агранулоцитоза. При курс на лечение надвишаващ 10 дни се препоръчва регулярен контрол на кръвната картина, особено на броя на еритроцитите, левкоцитите и тромбоцитите, като лечението следва да бъде прекратено при поява на неутропения.

Цефотаксим, разтворен с лидокаин, не трябва да се прилага в следните случаи:

- интравенозно приложение;
- при деца на възраст < 30 месеца;
- при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към лидокаин;
- пациенти със сърдечен блок;
- пациенти с тежка сърдечна недостатъчност.

Количественото съдържание на натрий е 48 mg/g, което трябва да се има предвид при пациенти, ограничаващи натрия в диетата.

#### **4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

Цефалоспориновите антибиотици (особено когато се прилагат във високи дози) трябва да се прилагат с внимание при пациенти, които се лекуват в момента с аминокликозиди или приемат бързо действащи диуретици (фуросемид), тъй като тези лекарствени комбинации водят до висок риск от увреждане на бъбречната функция. До момента няма данни за подобни нежелани ефекти, в случаите, при които цефотаксим е прилаган в препоръчаните дози.

Едновременно приложение с бактериостатични антибактериални продукти, напр. тетрациклин и хлорамфеникол, води до антагонистичен ефект.

Пробенцид потиска бъбречния тубулен трансфер на цефотаксим, водейки до намаляване на неговата екскреция и повишаване на плазмените концентрации.

Не е доказано със сигурност, дали ефектът на оралните контрацептиви е сигурен от клинична гледна точка при лечение с цефотаксим. Поради това се препоръчва техният ефект да бъде подсигурен с използване на допълнителни средства и методи за контрацепция.

Възможно е да се наблюдава позитивиране на теста на Coombs по време на лечение с цефалоспорици, като подобен ефект не може да бъде изключен по време на лечението с цефотаксим.

По време на лечение с продукта е възможно фалшиво позитивиране на реакцията за определяне на глюкоза в урината при използване на редуционни методи. За определяне на глюкозата в кръвта се препоръчва използването на оксидазния или хексокиназния метод поради риск от фалшиво-отрицателен резултат при феррицианидния тест.

#### **4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

##### Бременност

Цефотаксим преминава плацентарната бариера. Въпреки, че изследванията при животни не са показали данни, указващи нежелани ефекти върху развитието на фетуса, безопасността на цефотаксим по отношение на бременността не е установена. Поради това, цефотаксим не трябва да се прилага по време на бременност, особено по време на първия триместър, ако не направена точна оценка на съотношението очаквана полза за майката/потенциален риск за плода.

##### Кърмене

Цефотаксим се излъчва в майчиното мляко в неголеми количества, поради което е необходима точна преценка на необходимостта от приложението на продукта по време на кърмене. В случай, че лечението е необходимо се препоръчва периодичен контрол върху състоянието на кърмачето.

#### **4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ**

Няма данни, че цефотаксим директно може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Следва да бъде взета пред вид възможността за поява на замаяност (нежелана реакция) в резултат на което да се наруши способността за шофиране и работа с машини

#### **4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

Нежеланите реакции, свързани с приложението на цефотаксим обикновено са леки, преходни и нечести. Възможни са следните нежелани реакции:

<b>Инфекции и инфестации</b> Редки (>1/10,000 и <1/1000)	Продължителното приложение може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми (вж. т. 4.4)
Редки (>1/10,000 и <1/1000)	Псевдомембранозен колит
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Редки (>1/10,000 и <1/1000)	Възможно е да се развият гранулоцитопения и по-рядко агранулоцитоза подобно на другите бета-лактамни антибиотици, особено когато се прилагат продължително време. Има съобщения за еозинофилия и неутропения, които са обратими след прекъсване на лечението. След спиране на лечението наблюдаваните тромбоцитопения и еозинофилия бързо се възстановяват. Има редки съобщения за хемолитична анемия. Пред вид това е препоръчително при продължителност на лечението над 10 дни да бъде контролирана кръвната картина.
<b>Нарушения на нервната система</b> Нечести (>1/1000 и <1/100)	Главоболие, замаяност.

Редки (>1/10,000 и <1/1000)	Приложението на високи дози цефалоспорини, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност може да доведе до развитие на енцефалопатия (нарушения на съзнанието, абнормални движения и гърчове).
<b>Сърдечни нарушения</b> Много редки (<1/10,000, вкл. изолирани съобщения)	При много малък брой пациенти са съобщени ритъмни нарушения при бързо интравенозно болус приложение през централен интравенозен катетър.
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести (>1/100 и <1/10)	Диария, гадене, повръщане, коремна болка.
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> Редки (>1/10,000 и <1/1000)	Транзиторно повишение стойностите на чернодробните трансминази, алкалната фосфатаза и/или билирубина, преходен хепатит и холестатична жълтеница.
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Чести (>1/100 и <1/10)  Много редки (<1/10,000, вкл. изолирани случаи)	Съобщени са реакции на свръхчувствителност, които включват кожен обрив, сърбеж и по-рядко уртикария, лекарствена треска  Анафилаксия (вкл. ангиоедем и бронхоспазъм, които могат да преминат в анафилактичен шок). Подобно на другите цефалоспорини, в редки случаи е възможно да се развият булозни кожни увреждания, като синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе.
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Редки (>1/10,000 и <1/1000)  Много редки (<1/10,000, вкл. изолирани случаи)	Транзиторни промени в бъбречната функция са били наблюдавани при лечение с високи дози, особено при едновременно приложение с аминокликозиди.  Интерстициален нефрит.
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Чести (>1/100 и <1/10)	Транзиторна болка може да бъде наблюдавана в мястото на приложение, обикновено при използване на високи дози. Има съобщения за развитие на флебит при интравенозно приложение, което обаче в много редки случаи налага прекратяване на лечението.

Следните симптоми са били наблюдавани след няколко седмично лечение на пациенти с Лаймска болест: кожен обрив, сърбеж, треска, левкопения, покачване стойностите на чернодробните трансминази, затруднено дишане, ставен дискомфорт. Някои от тези прояви персистират даже и след прекратяване на лечението и отзвучаване на клиничните симптоми на инфекциозното заболяване.

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Плазмените концентрации на цефотаксим могат да бъдат намалени посредством перитонеална диализа или хемодиализа. В случаи на предозирание, особено при бъбречна недостатъчност има риск от развитие на обратима енцефалопатия. Лечението е симптоматично.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

## 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група:  $\beta$ -лактамни антибиотици, цефалоспорици.

АТС J01DD 01

### Механизъм на действие

Цефотаксим е полусинтетичен широкоспектърен цефалоспоринов антибиотик с бактерицидно действие, трето поколение. Механизмът на действие, както и на другите цефалоспорици, е сходен с този на пеницилините и се осъществява чрез инхибиране биосинтезата на бактериалната клетъчна мембрана.

### Антибактериален спектър

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето за избрани бактериални видове. Локалната информация за резистентността е желателна, особено когато се касае за тежки инфекции. Тази информация предоставя само приблизителната вероятност за това дали микроорганизмите ще бъдат или не чувствителни към действието на цефотаксим.

#### **Чувствителни видове**

##### Грам-положителни аероби

Staphylococcus aureus  
(Methicillin-susceptible)  
Стрептококи Група А  
(including Streptococcus pyogenes)\*  
Стрептококи Група В  
 $\beta$ -хемолитични стрептококи (група С, F, G)

Streptococcus pneumoniae\*  
Viridans Group Streptococci

##### Грам-отрицателни аероби

Citrobacter spp.\*  
Escherichia coli\*  
Haemophilus influenzae\*  
Haemophilus parainfluenzae\*  
Klebsiella spp.\*  
Moraxella catarrhalis\*  
Neisseria gonorrhoeae\*  
Neisseria meningitidis\*  
Proteus spp.\*  
Providencia spp.\*  
Yersinia enterocolitica

##### Анаеробни видове

Clostridium spp. (без Clostridium difficile)  
Peptostreptococcus spp.  
Propionibacterium spp.

##### Други

Borrelia spp.

#### **Резистентни видове**

##### Грам-положителни аероби

Enterococcus spp.  
Enterococcus faecalis  
Enterococcus faecium  
Listeria spp.  
Staphylococcus aureus (MRSA)  
Staphylococcus epidermidis (MRSE)

##### Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter spp.  
Citrobacter spp.  
Enterobacter spp.  
Morganella morganii  
Pseudomonas spp.  
Serratia spp.  
Xanthomonas maltophilia

##### Анаеробни видове

Bacteroides spp.  
Clostridium difficile

##### Други видове

Chlamydiae  
Mycoplasma spp.  
Legionella pneumophila

\*Клиничната ефикасност е доказана при чувствителни изолати в съответствие с одобрените клинични индикации.

Метицилин-(оксацилин) резистентните стафилококи (MRSA) са резистентни към всички налични към момента бета-лактамни антибиотици, вкл. цефотаксим.

Пеницилин-резистентните Streptococcus pneumoniae показват вариабилна степен на кръстосана-резистентност към цефалоспорици, вкл. цефотаксим.

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

### **Резорбция и разпределение**

Приложението на цефотаксим в доза 1000 mg интравенозно болус, създава плазмени концентрации в границите на 81-102  $\mu\text{g/ml}$ . Дози от 500 до 2000 mg създават плазмени концентрации от 38 до 200  $\mu\text{g/ml}$  съответно. Няма данни за кумулиране на цефотаксим след

приложение на интравенозни дози от порядъка на 1000 mg или интрамускулни дози от 500 mg в продължение на 10 или 14 дни.

Обемът на разпределение при steady-state концентрации е 21.6 L/1.73m<sup>2</sup> след интравенозно приложение на 1 g цефотаксим посредством 30 минутна интравенозна инфузия. Концентрациите в церебро-спиналната течност са по-ниски при невъзпалени менинги, но при деца с менингит са между 3 и 30 µg/ml. Обичайно цефутоксим преминава кръвно-мозъчната бариера, като създава концентрации в церебро-спиналната течност по-високи от стойностите на MIC за най-честите причинители при менингит.

Концентрации от порядъка на 0.2-5.4 µg/ml потискат повечето грам-отрицателни бактерии, които се изолират от гноjni хрaчки, бронхиалния секрет и плевралната течност след приложение на дози 1-2 g. Концентрации, които могат да бѐда ефективни спрямо повечето чувствителни микроорганизми са подобни на тези, които се достигат в женските репродуктивни органи, в тъканите на простатата, интерстициалната течност, бѐбречната тъкан, перитонеалната течност и стените на жлъчния мехур след приложение на препоръчаните терапевтични дози. Високи концентрации на цефотаксим и неговия метаболит дезацетилцефотаксим се достигат в жлъчката.

#### **Метаболизъм и екскреция**

Цефотаксим се метаболизира частично преди неговата екскреция. Основният метаболит е фармакологично активният дезацетилцефотаксим. По-голяма част от приложената доза се екскретира с урината – 60% под формата на непроменено вещество и около 24% под формата на метаболит. Плазменият клирънс е между 260 и 390 ml/min., а реналният – от 145 до 217 ml/min.

След венозно приложение на цефотаксим при здрави възрастни доброволци, серумният полуживот на цефотаксим е 0.9-1.14 часа, а на дезацетилцефотаксим около 1.3 часа.

Фармакокинетиката при новородени се определя в значителна степен от гестационната възраст, като полуживотът се удължава при преждевременно и недоносени деца в сравнение с доносените новородени.

При пациенти с тежка бѐбречна дисфункция времето на серумният полуживот се удължава до около 2.5 часа, а този на метаболита – до 10 часа.

### **5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ**

#### **Остра токсичност (LD<sub>50</sub>)**

Данните от изследванията за определяне на остра токсичност при мишки, плѐхове, зайци и кучета показват, че цефотаксим е вещество с ниска токсичност. Няма данни за полова и видова чувствителност.

#### **Хронична токсичност**

Изследванията при плѐхове и кучета след многократно (едномесечно) третиране с терапевтични и токсични дози цефотаксим показват добра поносимост с незначими и обратими промени в някои клинично-лабораторни показатели.

Хроничното подкожно третиране на плѐхове с дози 40, 100 и 250 mg/kg/ден и интрамускулно приложение на кучета в същите дози в продължение на 6 месеца не показва данни за токсичен ефект на цефотаксим върху експерименталните животни.

#### **Репродуктивна токсичност и тератогенност**

Цефотаксим, приложен i.v. върху плѐхове в дози 150, 300 и 600 mg/kg 2 пъти дневно и i.m. в дози 40, 100 и 250 mg/kg/ден не оказва влияние върху репродуктивността и пери-и постнаталното развитие и жизнеспособност на поколениято.

Цефотаксим, приложен парентерално (i.v. и i.m.) на мишки и плѐхове в дози до 1200 mg/kg/ден и i.m. на зайци в дози 25, 50 и 90 mg/kg/ден не предизвиква ембриотоксичен и тератогенен ефект.

#### **Мутагенност**

Резултатите от микронуклеус тест и тест на Ames не показват данни за мутагенен ефект.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

#### **6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Лекарственият продукт не съдържа помощни вещества.

## **6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Несъвместим е с алкални разтворители и с аминофилин.

Несъвместим е с аминогликозидни антибиотици.

## **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

2 (две) години.

След разтваряне да се съхранява при температура от 2<sup>0</sup> до 8<sup>0</sup> С (в хладилник) до 24 часа!

## **6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25<sup>0</sup>С!

Да се съхранява в оригиналната опаковка, защитен от светлина.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. т. 6.3.

При съхранение цветът на приготвения разтвор може да стане по-интензивен.

## **6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА**

Абрицеф 1g прах за инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони по 30 ml по 1 брой в картонена опаковка.

Абрицеф 1g прах за инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони по 30 ml по 10 броя в картонена опаковка.

## **6.6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА**

Разтворът за приложение трябва да се приготвя при асептични условия. Цефотаксим е съвместим със следните разтвори:

- вода за инжекции
- 0,9% р-р на NaCl
- 5% р-р на глюкоза
- 5% р-р на глюкоза в 0,9%р-р на NaCl;
- Рингер –лактат;

След приготвяне разтвора е с бледожълт до интензивно жълт цвят. Не се прилага при наличие на неразтворени частици. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

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

Актавис ЕАД

ул."Атанас Дуков " 29

1407, София България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20000149/03.08.2005

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

№502/03.06.1991

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

Юни, 2010.