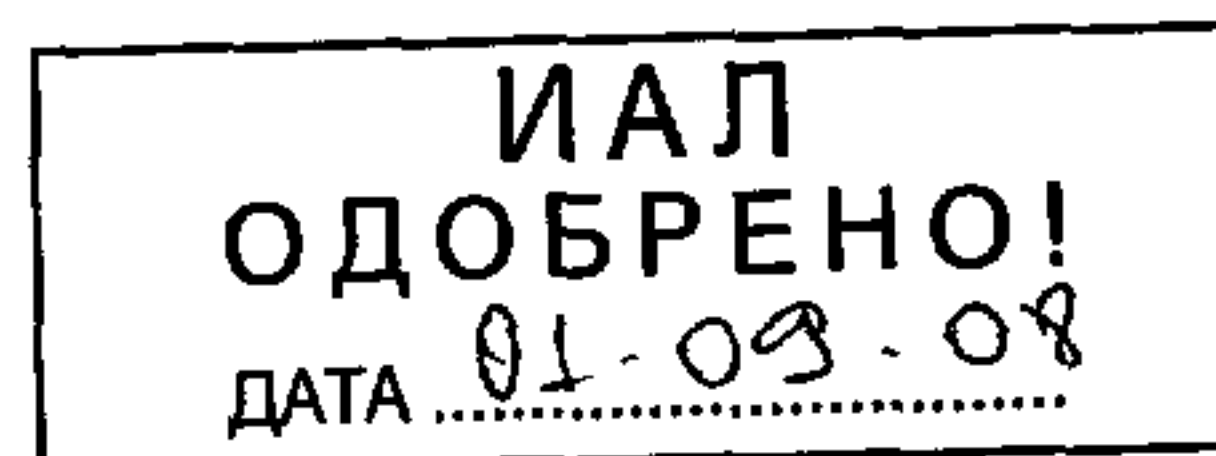


1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Monkasta 10 mg film-coated tablets**  
Монкаста 10 mg филмирани таблетки



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 10 mg монтелукаст (montelukast) като монтелукаст натрий (montelukast sodium).

Помощни вещества:

	10 mg таблетка
лактоза	81,94 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Филмираните таблетки са оранжево-розови на цвят, кръгли, леко двойноизпъкнали, със скосени ръбове.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

Монкаста е показан за лечение на астма като допълнителна терапия за тези пациенти с лека до умерена персистираща астма, които не се контролират адекватно от инхалационни кортикостероиди и при такива, и при които  $\beta$ -агонисти с бързо действие не осигуряват адекватен контрол на астмата.

При пациентите, при които Монкаста е предписан за лечение на астма, може да облекчи и симптомите на сезонния алергичен ринит.

Монкаста е показан също и за профилактика на астма, при която преобладаващ елемент е бронхоспазм, в резултата на физическо натоварване.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката при пациенти над 15 годишна възраст и възрастни пациенти с астма или с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит е една таблетка от 10 mg дневно, за предпочитане вечер.

#### Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Монкаста по отношение на контрола на астмата се наблюдава след един ден.



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

Монкаста може да се приема с независимо от храненето.

Пациентите трябва да се съветват да продължат да приемат Монкаста дори и когато астмата им е под контрол, и особено в периодите на влошаване на астмата.

Монкаста не трябва да се приема едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи същото активно вещество, монтелукаст.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност или леко до умерено чернодробно увреждане. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е еднаква при пациенти от мъжки и женски пол.

Лечение с Монкаста по отношение на други лечения на астма.

Монкаста може да бъде прибавен към вече съществуваща схема на лечение на пациентите.

*Лечение с  $\beta$ -агонисти:* Монкаста може да се прибави към схемата на лечение при пациенти които не се контролират адекватно от бързодействащ  $\beta$ -агонист. Когато клиничният отговор е изразен (обикновено още след първата доза), е възможно пациентът да намали употребата на бързодействащ  $\beta$ -агонист.

*Инхалационни кортикостероиди:* Лечението с Монкаста може да се използва като допълнително лечение при пациенти, когато други лекарствени продукти, като инхалационни кортикостероиди, не осигуряват адекватен клиничен контрол. Монкаста не може да бъде заместител на инхалационните кортикостероиди (виж раздел 4.4).

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

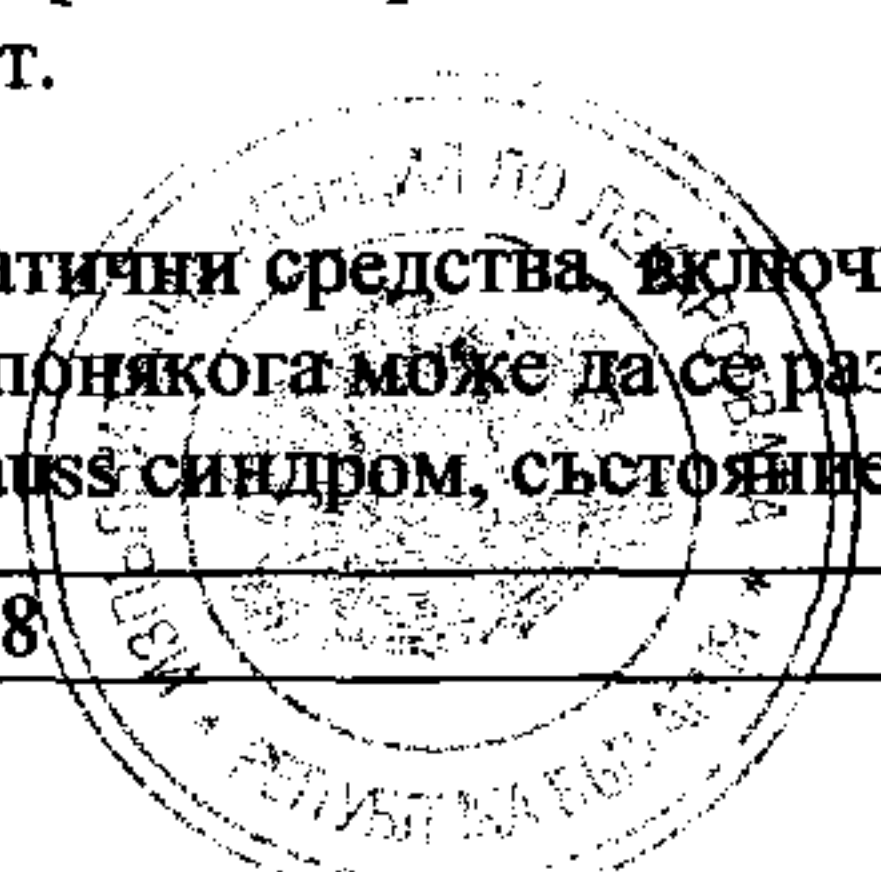
#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Пациентите трябва да се съветват никога да не използват оралния монтелукаст за лечение на острите пристъпи на астм. Те трябва да пазят налични техните обичайни действащи лекарствени продукти за спешна помощ именно за такива случаи. При възникване на остър пристъп трябва да се приложи инхалационен  $\beta$ -агонист с бързо действие. Пациентите трябва да потърсят съвета на техния лекар при първа възможност, ако се нуждаят от по-чести инхалации с бързодействащия  $\beta$ -агонист отколкото обикновено.

Монкаста не може да бъде заместител на инхалационните или оралните кортикостероиди.

Няма данни, които да показват, че дозата на оралните кортикостероиди може да се редуцира при едновременно приложение с монтелукаст.

В редки случаи, пациентите, на терапия с противоастматични средства, включително монтелукаст, могат да развият системна еозинофилия, понякога може да се развият и клинични признаци на васкулит с последван Churg-Strauss синдром, състоящие, което



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

често изисква лечение със системни кортикостероиди. Обикновено тези случаи, но не винаги обаче, се свързват с намаляване или спиране на оралната кортикостероидна терапия. Възможността, левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с поява на синдрома Churge-Strauss не може нито да се изключи, нито да се потвърди. Лекарите трябва да бъдат внимателни за развитието на еозинофилия, васкулитен обрив, влошени белодробни симптоми, сърдечни усложнения и/или невропатия при техните пациенти. Пациентите, които развият тези симптоми трябва да се наблюдават и да се преосмисли режима на лечението им.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта пациентите с астма, предизвикана от аспирин, да избягват да приемат аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

*Специална информация за някои от помощните вещества.*

Монкаста съдържа лактоза. Пациентите с вродени проблеми на галактозна непоносимост, синдром на Lapp лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Монтелукаст може да се прилага с други рутинни терапии, използвани за профилактика и продължително лечение на астма. В проучванията за лекарствените взаимодействия, препоръчителната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, орални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) при монтелукаст се намалява приблизително с 40% при пациенти с едновременен прием на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира чрез CYP 3A4, се изисква повишено внимание, най-вече при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, такива като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

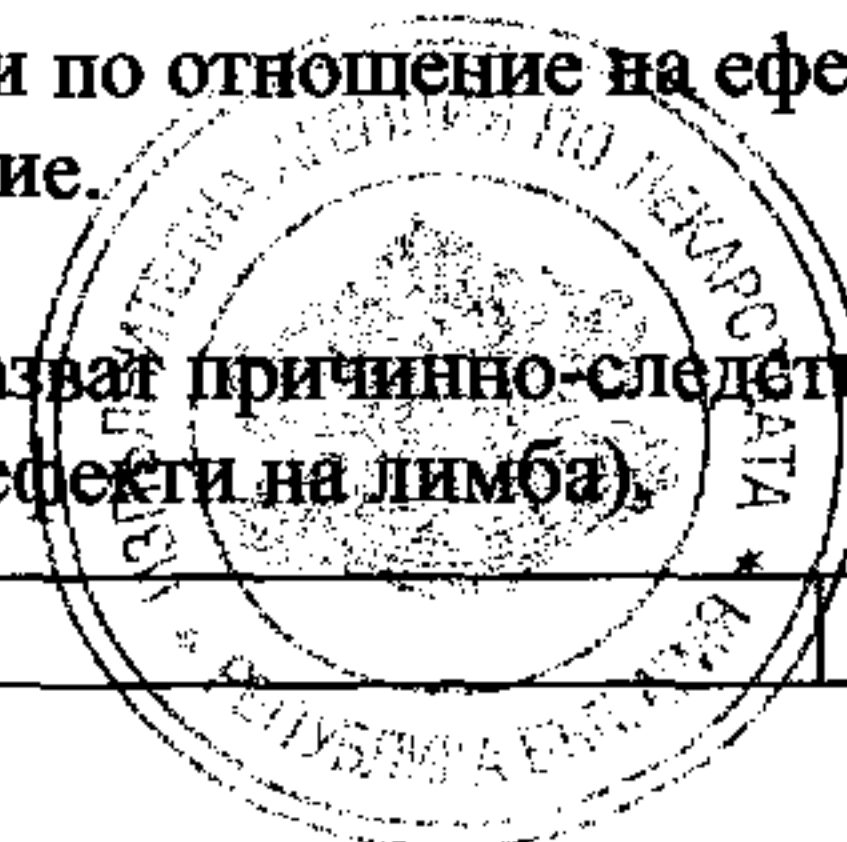
*In vitro* изследванията показват, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Обаче, данните за клиничните взаимодействия лекарство-лекарство, включващи монтелукаст и розиглитазон (представителна извадка лекарствен субстрат основно метаболизиран чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не потиска CYP 2C8 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст подчертано да повлияе на метаболизма на лекарствените продукти, които се метаболизират чрез този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Употреба по време на бременност

Проучванията при животни не показват увреждащи ефекти по отношение на ефектите върху бременността или ембрионалното/феталното развитие.

Ограничените данни от приложение при бременни не показват причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформациите (например дефекти на лимба).



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

които са съобщавани в световен мащаб след пускане на лекарствения продукт на пазара.

Монкаста може да се употребява по време на бременност само когато ползата за майката, превишава потенциалния риск за плода.

#### Употреба по време на кърмене

Проучванията при плъхове показват, че монтелукаст се излъчва в кърмата (виж Раздел 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в майчината кърма.

Монкаста може да се употребява по време на кърмене само когато ползата за майката, превишава потенциалния риск за плода.

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

Няма съобщения монтелукаст да повлиява върху способността за шофиране или работа с машини. В редки случаи обаче има съобщения за сънливост.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции които могат да възникнат по време на лечението с монтелукаст се класифицират в следните групи в зависимост от честотата:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестни (не могат да се преценят от наличните данни).

Монтелукаст е оценяван при клинични проучвания както следва:

- • 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти с астма, на възраст 15 и повече години
- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 400 пациенти на и над 15 годишна възраст с астма или сезонен алергичен ринит и
- 5 mg таблетки за дъвчене при 1 255 педиатрични пациенти с астма на възраст 6-14 години.

Следните нежелани лекарствени реакции, са съобщавани при плацебо контролирани клинични проучвания, основно при астматични пациенти, лекувани с монтелукаст и са с по-голяма честота отколкото пациентите приемали плацебо.

Класифициране по органи и системи	Възрастни пациенти на 15 и повече години (Две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти на възраст 6 до 14 години (Едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)
Нарушения на нервната система	на главоболие	главоболие

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	коремна болка	

При продължително лечение при клиничните проучвания при ограничен брой пациенти от 2 годишна възраст до възрастни и в напреднала възраст и при по-дълъг период от 6 месеца при педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст, профила на безопасност не се променя.

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани много рядко при употреба, след пускане на пазара:

Сърдечни нарушения:

- палпитации.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

- повишена склонност към кръвене

Нарушения на нервната система:

- замаяност, сънливост, парестезии/хипоестезии, крампи.

Стомашно-чревни нарушения:

- диария, сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

- ангиоедем, синини по кожата, уртикария, пруритус, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан:

- артралгия, миалгия, включително мускулни крампи.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:

- астения/изтощение, безпокойство, едем.

Нарушения на имунната система:

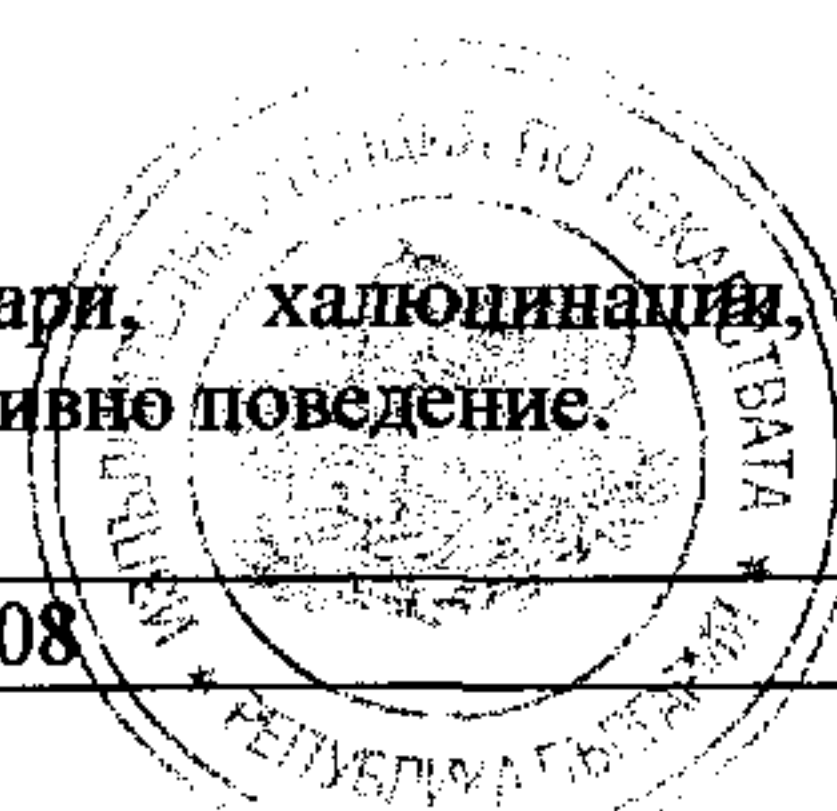
- реакции на свръхчувствителност включително анафилаксия, включително анафилаксия и чернодробна еозинофилна инфилтрация.

Хепато-билиарни нарушения:

- повишаване на стойностите на серумните трансаминази (ALT, AST), холестатичен хепатит

Психични нарушения:

- необичайни сънища, включително кошмари, халюцинации, безсъние, раздразнителност, безпокойство, възбуда с агресивно поведение.



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

В много редки случаи има съобщения за Churg-Strauss синдром (CSS) при пациенти с астма, лекувани с монтелукаст. (виж раздел 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение на предозиране с монтелукаст. При продължителните проучвания при астма, монтелукаст е прилаган в дози до 200 mg/дневно при пациенти за 22 седмици и при краткотрайни проучвания до 900 mg/дневно при пациенти, за приблизително една седмица, без клинична значимост на нежеланите реакции.

Има съобщения за остро предозиране след пускане на лекарствения продукт на пазара и при клиничните проучвания с монтелукаст. Това включва съобщения при възрастни и деца за дози от 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42 месечно дете). Наблюдаваните клинични и лабораторните находки съответстват на профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. Не е имало нежелани ефекти при болшинството от пациенти, при които е съобщено за предозиране. Най-често възникналите нежелани реакции са съответствали на профила на безопасност на монтелукаст и включват коремна болка, сънливост, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна свръхреактивност.

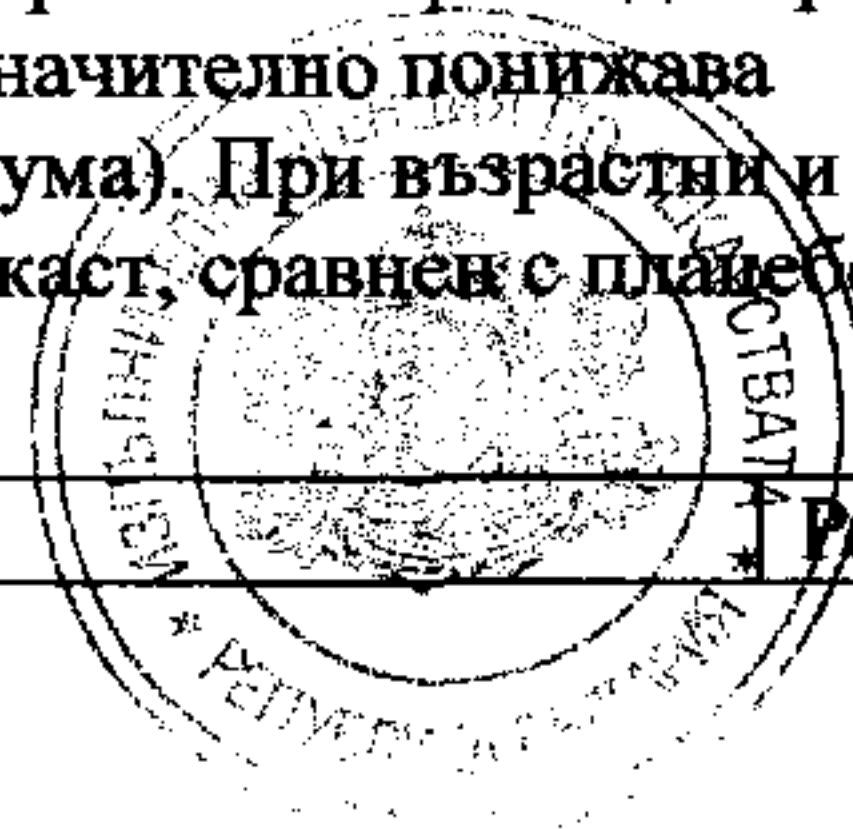
Не е известно дали монтелукаст може да се отстрани чрез перитонеална- или хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противоастматични средства за системно приложение, левкотриенов рецепторен антагонист. АТС код: R03DC03.

Цистеинил левкотриените (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) са мощни противовъзпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриеновите рецептори (CysLT), които се намират във въздухоносните пътища на човека и включват редица реакции на въздухоносните пътища, включително бронхоспазъм, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинфилно въвличане. Монтелукаст е оролно активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с рецептора CysLT<sub>1</sub>. При проведените клинични проучвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията предизвикана от инхалиран LTD<sub>4</sub> в дози по ниски от 5 mg. Бронходилатацията е отчетена в рамките на два часа след орално приложение. Бронходилатацията причинен от β-агонисти е била адитивна на тази причинена от монтелукаст. Лечението с монтелукаст потиска двете ранната- и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължащи се на антигенно активиране. Монтелукаст, сравнен с плацебо, понижава периферните кръвни еозинофили при възрастни и при педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с монтелукаст значително понижава еозинофилите във въздухоносните пътища (измерени в спутума). При възрастни и педиатрични пациенти от 2 до 14 годишна възраст, монтелукаст, сравнен с плацебо,



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

намалява еозинофилите в периферното кръвообръщение и подобрява клинично контрола на астмата.

В проучванията при възрастни, монтелукаст 10 mg еднократно дневно, сравнен с плацебо, е показал значително подобряване на сутрешния ФЕО1 (10,4% към 2,7% промяна от изходната стойност), сутрешната честота на върховия експираторен обем (24,54% към 3,3% промяна от изходната стойност) и значителен спад в употребата на  $\beta$ -агонисти (-26,1% към -4,6% промяна от изходната стойност). Значително подобрява споделените от пациента дневни симптоми и нощни събуждания в сравнение с плацебо

Проучвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна от изходната стойност при инхалиране на беклометазон плюс монтелукаст, в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО1: 5,43% към 1,04%; приети  $\beta$ -агонисти: -8,70% към 2,64%). Сравнен с инхалационен беклометазон (200  $\mu$ g два пъти дневно небулизатор), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че при проучване над 12 седмици, беклометазон осигурява по-голям терапевтичен ефект (% промяна от изходната стойност при монтелукаст в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО1: 7,49% към 13,3%; приети  $\beta$ -агонисти: -28,28% към -43,89%).

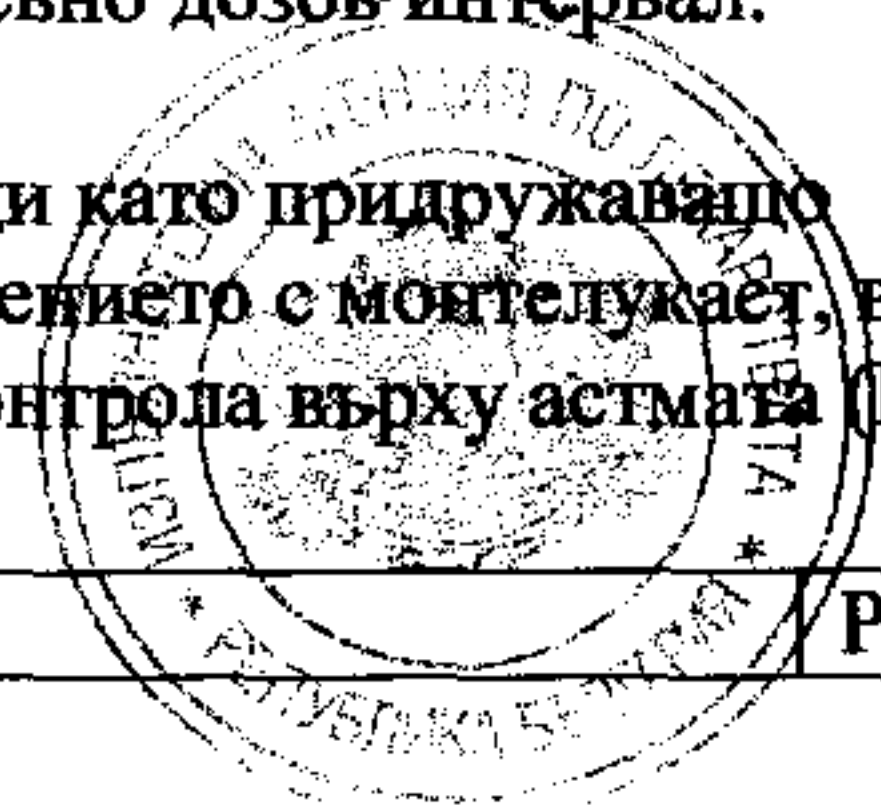
Все пак, в сравнение с беклометазон, голям процент от пациентите, лекувани с монтелукаст достигат подобен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите, лекувани с беклометазон достигат подобрене на ФЕО<sub>1</sub> при приблизително 11% или повече над изходна терапия докато приблизително 42% от пациентите, лекувани с монтелукаст достигат същия отговор).

Проведено е клинично изпитване за оценка на монтелукаст при симптоматично лечение на сезонен алергичен ринит при възрастни, на 15 и повече годишна възраст, пациенти с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит.

При това проучване таблетките монтелукаст 10 mg приемани еднократно дневно са показали статистически значимо подобрене на Daily Rhinitis Symptoms score в сравнение с плацебо. The Daily Rhinitis Symptoms score е средно аритметично от Daytime Nasal Symptoms score (средно точки от назална конгестия, ринорея, кихане, сърбеж в носа) и Night-time Symptoms score (средно точки от назална конгестия при събуждане, трудно заспиване и нощно събуждане). Общата оценка за облекчаване на симптомите на алергичния ринит от пациенти и лекари е значително подобрене в сравнение с плацебо. Оценка за ефикасността при астмата не е била правена конкретно при това проучване.

Значително намаление на предизвиканата от физическа активност бронхоконстрикция (ПФАБ) се демонстрира в 12-седмично проучване при възрастни (максимален спад на ФЕО1 22,33% за монтелукаст срещу 32,40% за плацебо; период за възстановяване до 5% от изходните ФЕО1 44,22 мин срещу 60,64 мин). Този ефект е постигнат през целия 12-седмичен период. Намалението на ПФАБ се демонстрира също и в краткосрочно проучване при деца между 6 и 14 години (максималния спад на ФЕО1 18,27% срещу 26,11%; време за възстановяване 5% от изходните ФЕО1 17,76 мин и 27,98 мин). Ефектът в двете проучвания е демонстриран на веднъж дневно дозов интервал.

При пациенти с чувствителна към аспирин астма, приемащи като придружаващо лечение инхалаторни или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо, води до значително подобрене на контрола върху астмата (FEV<sub>1</sub>



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

8,55% към -1,74% промяна от изходните нива и намаляване в общата употреба на  $\beta$ -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна от изходните нива).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция:*

След орално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) за филмираните таблетки от 10 mg се достига за три часа ( $T_{max}$ ), след приложение на гладно при възрастни. Средната орална бионаличност е 64%. Оралната бионаличност и  $C_{max}$  не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността бяха демонстрирани в клинични проучвания, където филмираните таблетки от 10 mg бяха приемани независимо от времето за хранене.

### *Разпределение:*

Монтелукаст се свързва с повече от 99% с плазмените протеини. Равновесната концентрация на обема на разпределение на монтелукаст достига средно 8-11 литра. Проучванията при плъхове с радиомаркиран монтелукаст, показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркиран материал на 24 часа след дозата са минимални във всички други тъкани.

### *Биотрансформация:*

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. При проучванията в терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст не са измерими в равновесно състояние при възрастни и деца.

*In vitro* изследванията при които са използвани човешки чернодробни микросоми, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни *in vitro* резултати в човешки чернодробни микросоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите към терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

### *Елиминиране:*

Плазменият клирънс на монтелукаст при здрави доброволци е приблизително 45 ml/min. След една перорална доза на радиомаркиран монтелукаст 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и <0.2% е открита в урината. Това, свързано с определената перорална бионаличност на монтелукаст показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително чрез жлъчката.

### *Характерни особености при пациенти:*

Не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти в напреднала възраст, или при такива с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност не са провеждани. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират преди всичко чрез жлъчката, не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен >9). При високи дози монтелукаст (20- и 60-кратно превишаващи препоръчителната доза при възрастни) е наблюдавано намаляване на плазмената концентрация на теофилин.



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

Този ефект не е наблюдаван при приложение на препоръчителната доза от 10 mg еднократно дневно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията при животни за токсичност са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които обаче са били преходни. Проявите на токсичност при животните са били увеличаване на саливацията, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Тези симптоми са наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни, нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (>232-кратно по-голяма доза от клиничната). При проучванията при животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при доза надхвърляща клиничната с повече от 24 пъти. В проучване с плъхове за фертилитета е било наблюдавано леко намаляване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (>69-кратно клиничната доза). В проучване със зайци е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответните контролни животни при приложение на доза >24-кратно превишаваща клиничната доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Смърт не настъпва при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5000 mg/kg при мишки и плъхове (15 000 mg/m<sup>2</sup> и 30 000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и плъхове респективно) максимално изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчителната доза при възрастен човек (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200-кратно превишаване над клиничната доза).

Монтелукаст не е бил мутагенен в *in vitro* и *in vivo* тестванията, нито туморогенен при гризачи.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Целулоза на прах  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### обвивка на таблетката:

Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Пропилен гликол



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

## 6.2 Несъвместимости

Не са приложени.

## 6.3 Срок на годност

2 години.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпазва от светлина.

## 6.5 Данни за опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 или 200 филмирани таблетки в картонена кутия.

Не всички опаковки могат да са на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

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

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

