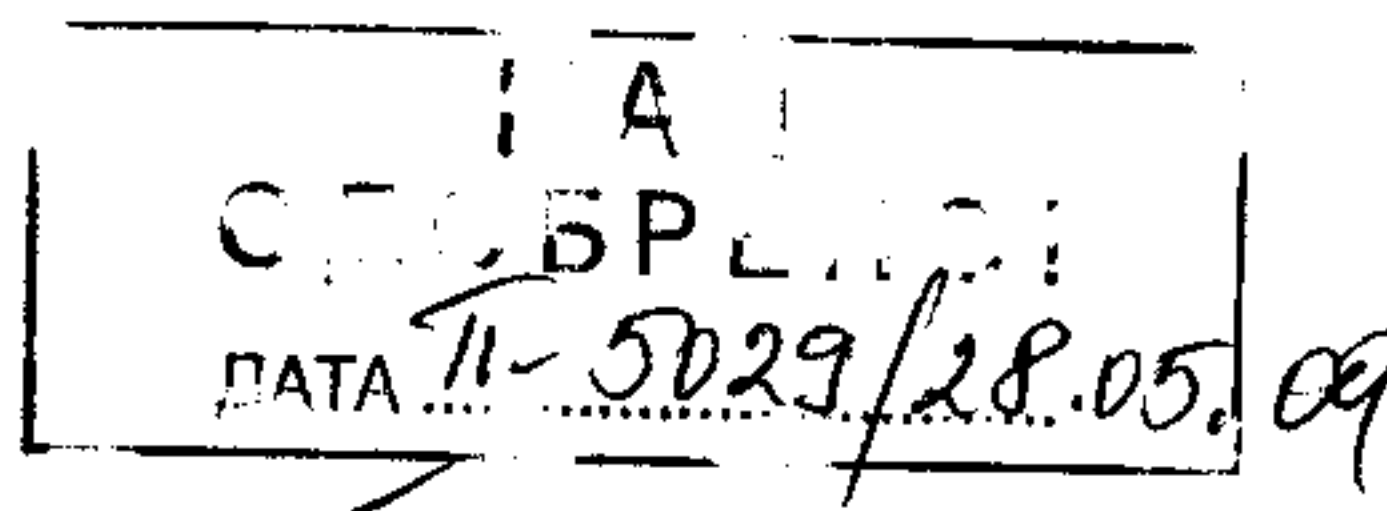


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Астмир 10 mg филмирани таблетки  
Astmir 10 mg film coated tablets



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

Една филмирана таблетка съдържа 102,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, двойноизпъкнали филмирани таблетки със знак "I" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Astmir е показан при лечение на астма като допълнителна терапия при пациенти с лека до умерена персистираща астма, при които не е постигнат достатъчен контрол с инхалаторни кортикостероиди и при които кратко действащите бета-агонисти "при необходимост" не осигуряват достатъчен контрол на астмата.

Astmir 10 mg – при пациентите, при които Astmir е показан при астма, Astmir също може да осигури облекчаване на симптомите на сезонен алергичен ринит.

Astmir също е показан при профилактика на астма, при която преобладаващия компонент е бронхиален спазъм при физическо натоварване.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

При възрастни и юноши над 15 години с астма или с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит, дозировката е една филмирана таблетка от 10 mg дневно, приета вечер. Astmir може да се приема със или без храна.

#### Общи препоръки:

Терапевтичният ефект на Astmir върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължават да приемат Astmir дори ако тяхната астма е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата. Astmir не трябва да се използва едновременно с други продукти, съдържащи същото активно вещество, монтелукаст.



Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност или с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

**Терапия с Astmir във връзка с други лечения за астма:**

Astmir може да се прилага като допълнение към съществуващ режим на лечение на пациента.

**Терапия с  $\beta$ -агонист:**

Astmir може да се прилага като допълнение към режима на лечение при пациентите, които не адекватно контролирани с кратко действащи  $\beta$ -агонисти “при нужда”. Когато клиничният отговор е налице (обикновено след първата доза), пациентът може да намали употребата на кратко действащия  $\beta$ -агонист “при нужда”.

**Инхалаторни кортикостероиди:**

Лечението с Astmir може да се използва като допълваща терапия при пациенти, при които други средства, като инхалаторни кортикостероиди, не осигуряват адекватен клиничен контрол. Astmir не трябва да замества инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и да имат на разположение своето обичайно животоспасяващо лекарство за тази цел в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват бързодействащи инхалаторни  $\beta$ -агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото може по-рано, ако имат нужда от повече инхалации с бързодействащ  $\beta$ -агонист от обикновено.

Монтелукаст не трябва рязко да замества инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да показват, че пероралните кортикостероиди могат да се намалят, когато се вземат едновременно с монтелукаст.

В редки случаи, при пациенти на лечение с антиастматични средства, включително монтелукаст може да настъпи системна еозинофилия, изявяваща се понякога с клинични прояви на васкулит, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss – състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Обикновено, но не винаги, тези състояния се свързват с намаляване или прекъсване на перорална терапия с кортикостероиди. Вероятността левкотриеновият рецепторен антагонист да е свързан с възникването на синдрома на Churg-Strauss не може нито да бъде изключена, нито доказана. Лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето, и/или невропатия при пациентите. При пациенти, с появата на тези симптоми трябва да бъде направена преоценка и да се преразгледат техните лечебни схеми.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта на пациентите с аспири-чувствителна астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

По време на лечение с монтелукаст са наблюдавани промени в настроението, суицидни мисли и поведение, включително самоубийство.



Astmir 10 mg филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани обичайно за профилактиката или хроничното лечение на астма. В клиничните изпитвания за лекарствени взаимодействия, препоръчаната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинилестрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за монтелукаст намалява приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, трябва да се внимава, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

*In vitro* проучвания са показали, че монтелукаст е силен инхибитор на CYP 2C8. Данни от клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представител на лекарствени продукти които се метаболизират основно чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че монтелукаст променя метаболизма на лекарствени продукти, метаболизиращи се от този ензим (например паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

#### 4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Проучванията върху животни не показват вредни ефекти във връзка с въздействието върху бременността и ембрионалното/феталното развитие.

Ограничени данни от наличната база данни при бременност не предполагат причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформации (например дефекти на крайниците), които са съобщавани рядко в условия на пост-маркетингов опит по света.

Astmir може да бъде използван по време на бременност, само ако е несъмнено наложително.

Употреба по време на кърмене

Проучвания при плъхове, показват, че монтелукаст се екскретира в майчиното мляко (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко.

Astmir може да бъде използван от кърмещи майки, само ако е несъмнено наложително.

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

Не се очаква монтелукаст да повлиява способността на пациентите да шофират автомобил или да работят с машини.

Въпреки това, отделни индивиди са съобщавали за сънливост или замаяване.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични изпитвания, както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4000 астматични възрастни пациенти над 15-годишна възраст,



- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 400 астматични възрастни пациенти над 15-годишна възраст със сезонен алергичен ринит.
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 астматични педиатрични пациенти на възраст между 6 и 14 години.

Следните нежелани реакции, свързани с лекарството, са докладвани в клиничните изпитвания често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при пациенти лекувани с монтелукаст с по-голяма честота отколкото при пациентите лекувани с плацебо:

Класификация според органна система	Възрастни пациенти над 15-годишна възраст (две 12-седмични проучвания; n=795),	Педиатрични пациенти от 6 до 14 години (едно 8-седмично проучване; n=201), (едно 56-седмично проучване; n=120)
Стомашно-чревни нарушения	болка в корема	
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие

При продължително лечение в клиничните изпитвания с ограничен брой пациенти за период до 2 години при възрастни и за период до 12 месеца за педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст, профилът на безопасност не се променя.

Следните нежелани реакции са съобщавани при пост-маркетинговата употреба много рядко ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

**Сърдечни нарушения:** палпитации

**Нарушения на нервната система:** замаяност, необичайни сънища, кошмари, халюцинации, сънливост, безсъние, парестезия, хипоестезия, раздразнителност, възбуда, агресивно поведение, безпокойство, припадъци

**Стомашно-чревни нарушения:** диария, сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан :** артралгия, миалгия, мускулни крампи

**Нарушения на кръвта и лимфната система:** повишена склонност към кръвене, кръвонасядане

**Общи нарушения и въвкти на мястото на приложение:** астения, умора, неразположения, оток

**Нарушения на имунната система:** реакции на свръхчувствителност, анафилаксия, еозинофилна инфилтрация на черния дроб

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:** ангиоедем, кръвонасядане, уртикария, сърбеж, обрив

**Хепато-билиарни нарушения:** увеличени нива на серумните трансаминази (АЛТ, АСАТ), холестатичен хепатит

**Психични нарушения:** депресия, суицидни мисли и поведение (включително самоубийство)

Много редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) случаи на синдрома на Churg-Straus (CSS) са съобщавани по време на лечение с монтелукаст при астматични пациенти (вж. точка 4.4)

#### 4.9 Предозиране



Няма специфична информация за лечение при предозиране на монтелукаст. При проучвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган на възрастни пациенти в дози до 200 mg/дневно в продължение на 22 седмици, а при краткосрочни проучвания – до 900 mg/дневно за приблизително една седмица, без клинично значими нежелани реакции.

Съществуват съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клинични изпитвания с монтелукаст. Те включват доклади за възрастни и деца с дози до 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42 месечна възраст). Клиничните и лабораторни наблюдавани находки са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и деца.

В повечето от докладите за предозиране не е имало нежелани лекарствени реакции. Най-често срещаните нежелани реакции са в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и включват болка в корема, безсъние, жажда, главоболие, повръщане, психомоторна хиперактивност.

Не е известно дали монтелукаст се диализира чрез перитонеална или хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на левкотриеновия рецептор.

АТС код: R03D C03

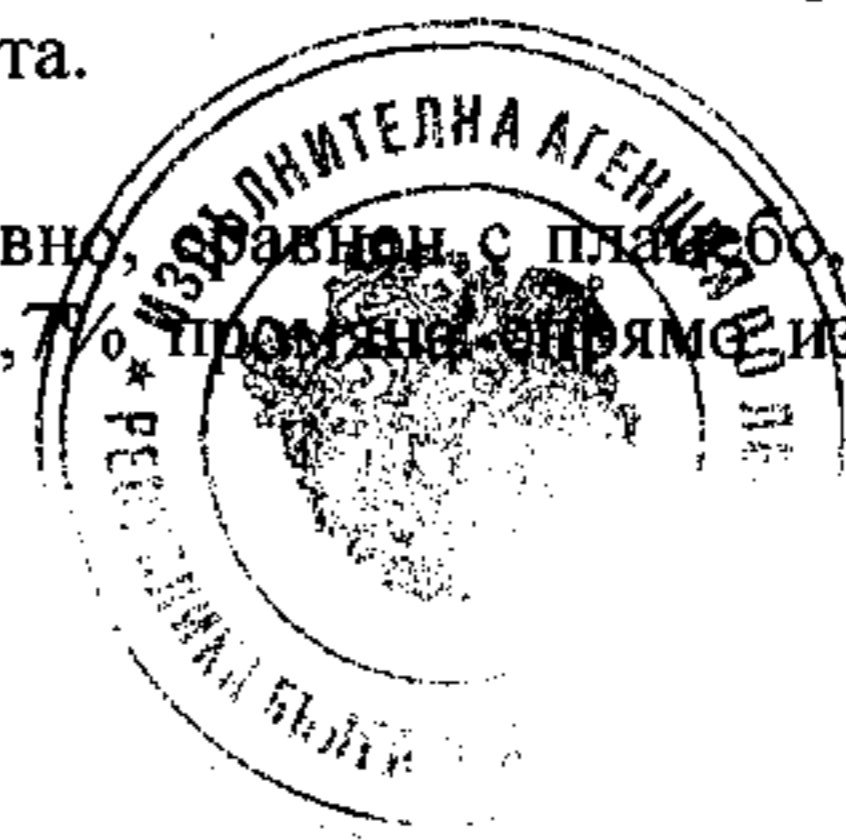
Цистенил-левкотриените (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистенил-левкотриенови (CysLT) рецептори. Тип-1 CysLT (CysLT<sub>1</sub>) рецепторът се намира във въздухоносните пътища на човека (включително гладкомускулни клетки и макрофаги) и други проинфламаторни клетки (включително еозинофили и определени миелоидни стволови клетки). Цистенил-левкотриените (CysLT) са свързани с патофизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма, медираните от левкотриени ефекти включват бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане. При алергичния ринит, цистенил-левкотриените (CysLT) се освобождават от носната лигавица след излагане на алерген, по време както на ранно-фазовите, така и на късно-фазовите реакции и са свързани със симптоми на алергичния ринит. Демонстрирано е увеличено съпротивление на носните пътища и симптомите на носна обструкция при интраназална провокация с цистенил-левкотриени.

Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT<sub>1</sub> рецептора. В клинични изпитвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD<sub>4</sub> при дози по-ниски от 5 mg.

Бронходилатацията се наблюдава в рамките на два часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от β-агонисти е адитивна към тази предизвикана от монтелукаст. Лечението с монтелукаст повлиява както ранната, така и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължаща се на антигенна заплаха.

Монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв на възрастни и педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с монтелукаст значимо намалява еозинофилите във въздухоносните пътища (измерено в хрчката). При възрастни и деца от 2 до 14 годишна възраст, монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв, като подобрява клиничния контрол на астмата.

В проучвания при възрастни, монтелукаст, 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрене в сутрешния ФЕО1 (10,4% спрямо 2,7% промяна спрямо началните



стойности), АМ скорост на пиковия експираторен поток (PEFR) (24,5 l/min спрямо 3,3 l/min промяна спрямо изходните стойности), и значително понижава общата употреба на  $\beta$ -агонист (-26,1% спрямо 4,6% промяна спрямо изходните стойности). Подобриенето на докладвания брой от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-добро спрямо плацебо.

Проучвания при пациенти показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна спрямо изходните стойности за инхалационен беклометазон плюс монтелукаст срещу беклометазон, съответно за ФЕО1 : 5,43% спрямо 1,04%; употреба на  $\beta$ -агонист: -8,70% спрямо 2,64%). В сравнение с инхалационен беклометазон (200  $\mu$ g два пъти дневно с устройство за впръскване), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично изпитване, беклометазон постига по-висок среден клиничен отговор (% промяна спрямо изходните стойности за монтелукаст срещу беклометазон, респективно за ФЕО1 : 7,49% спрямо 13,3%; употреба  $\beta$ -агонист: -28,28% спрямо -43,89%). Въпреки това, сравнен с беклометазон, висок процент пациенти, лекувани с монтелукаст постигат подобен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобриение на ФЕО1 от приблизително 11% или повече от изходните, докато приблизително 42% от пациентите, лекувани с монтелукаст постигат същия отговор).

Проведено е клинично изпитване за оценка на монтелукаст като симптоматично лечение на сезонен алергичен ринит при възрастни астматични пациенти на възраст над 15 години със съпътстващ сезонен алергичен ринит. В това изпитване монтелукаст 10 mg филмирани таблетки прилаган веднъж дневно е показал статистически значимо подобриение на резултата по оценката Ежедневни Симптоми на Ринит, в сравнение с плацебо. Оценката Ежедневни Симптоми на Ринит е осреднен резултат между оценката Дневни Назални Симптоми (осреднена стойност между резултатите от назална конгестия, ринорея, кихане, сърбеж в носа) и оценката Нощни Назални Симптоми (осреднена стойност между резултатите от назална конгестия при събуждане, трудности при заспиване и нощни събуждания). Комплексните оценки на алергичния ринит от страна на пациенти и лекари са били значително подобриени, в сравнение с плацебо. Оценяването на ефикасността при астма не е била първична цел на това изпитване

В 8-седмично проучване при педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО1 8,71% срещу 4,16% промяна спрямо изходните стойности; АМ PEFR 27,9 L/min срещу 17,8 L/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на  $\beta$ -агонисти "при нужда" (-11,7% срещу +8,2% промяна спрямо изходните стойности).

Значително намаление на индуцираната от физически усилия бронхоконстрикция (EIB) е демонстрирана при 12-седмично проучване при възрастни (максимално понижение на ФЕО1 22,33% за монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5% от изходните стойности ФЕО1 44,22 минути спрямо 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на EIB също е демонстрирано в краткосрочно проучване при педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст (максимално понижение на ФЕО1 18,27% спрямо 26,11%; време за възстановяване до ниво около 5% от изходното ФЕО1 17,76 минути спрямо 27,98 минути). Ефектът на двете проучвания е демонстриран в края на интервала на дозиране веднъж дневно.

При чувствителни към аспирин астматици, получаващи едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, сравнено с плацебо, води до значително подобриение в контрола на астмата (ФЕО1 8,55% срещу -1,74% промяна спрямо изходните стойности и понижение в общата употреба на  $\beta$ -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна спрямо изходните стойности).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** След перорално 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 перорална бионаличност е 64%. Пероралната бионаличност и  $C_{max}$  не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността са демонстрирани при клинични проучвания, при които 10 mg филмирани таблетки са прилагани независимо от времето на поемане на храна.

С таблетките за дъвчене от 5 mg  $C_{max}$  се достига два часа след приложение при възрастни на гладно. Средната перорална бионаличност е 73% и се намалява до 63% при стандартно хранене.

След приложение на таблетките за дъвчене от 4 mg на педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст на гладно,  $C_{max}$  се достига 2 часа след приложението. Средната  $C_{max}$  е 66% по-висока докато средната  $C_{min}$  е по-ниска при възрастни, получавали 10 mg таблетки.

**Разпределение:** Монтелукаст се свързва с повече от 99% от плазмените протеини. Обемът на разпределение на монтелукаст при равновесно състояние е средно 8-11 литра. Проучвания при плъхове с радиоактивно белязан монтелукаст показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиоактивно белязан материал 24 часа след дозата са минимални във всички други тъкани.

**Биотрансформация:** Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В проучвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст са неизмерими при равновесно състояние при възрастни и деца.

*In vitro* проучвания, 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 на монтелукаст към терапевтичния ефект е минимален.

**Елиминиране:** При здрави възрастни плазменният клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиоактивно белязан монтелукаст, 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси с давност 5 дни и <0,2% в урината. Този факт заедно с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително от жлъчката.

**Характерни особености на пациента:** Не е необходимо съобразяване на дозировката за пациенти в старческа възраст или лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани проучвания при пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират чрез жлъчката, не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клинични данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор >9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60-пъти над препоръчаната доза при възрастни), се наблюдава намаление в плазмените концентрации на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при препоръчаната доза от 10 mg веднъж дневно.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни за токсичността на лекарствения продукт са наблюдавани минимални промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които са преходни. Проявите на токсичност при животни са увеличаване на отделянето на слюнка,



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 пъти по-голяма доза от клиничната). При проучвания 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 фертилността е наблюдавано леко намаляване на теглото при доза 200 mg/kg/дневно (>69 пъти клиничната доза). В проучвания със зайци е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответни контролирани животни при приложение на доза >24 пъти над клиничната. 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 изпитана доза. Тази доза е еквивалента на 25 000 пъти препоръчаната дневна доза при възрастни (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за УВА, УВБ или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200 пъти над клиничната доза).

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Кроскармелоза натрий  
Хидроксипропилцелулоза  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза  
Микрокристална целулоза  
Титаниев диоксид  
Стеаринова киселина

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

1 година

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

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

### **6.5 Данни за опаковката**

Опаковани в ОРА/алуминий/PVC/алуминиеви блистери в опаковки от 28, 30 и 30 таблетки.





Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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

Temapharm Sp. z o.o.  
Ul. Żwirki i Wigury 81  
02-091 Варшава

#### **8. НОМЕРА(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

