

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИДРАН 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml инжекционен разтвор.
MYDRANE 0.2 mg/ml + 3.1 mg/ml + 10 mg/ml solution for injection.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,2 mg тропикамид, 3,1 mg фенилефринов хидрохлорид и 10 mg лидокаинов хидрохлорид монохидрат (0,2 mg tropicamide, 3,1 mg phenylephrine hydrochloride and 10 mg lidocaine hydrochloride monohydrate).

Една доза от 0,2 ml разтвор съдържа 0,04 mg тропикамид, 0,62 mg фенилефринов хидрохлорид и 2 mg лидокаинов хидрохлорид монохидрат (0,04 mg tropicamide, 0,62 mg phenylephrine hydrochloride and 2 mg lidocaine hydrochloride monohydrate).

Помощно вещество с известно действие: натрий (0,59 mg за доза; вижте точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър и леко кафеникаво-жълт разтвор, практически без видими частици.

pH: 6,9 – 7,5

Осмоларитет: 290 – 350 mosmol/kg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2015-0368
Разрешение №	
BG/MA/MP -	63532 / 19-09-2023
Одобрение №	

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

МИДРАН е показан за постигане на мидриаза и вътреочна анестезия при операция на катаракта.

МИДРАН е показан за приложение само при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Вътрекамерно приложение. Една ампула се използва само за едното око.

МИДРАН трябва да се прилага от очен хирург.

Дозировка

МИДРАН трябва да се прилага само при пациенти, които са показали удовлетворителна предоперативна дилатация на зеницата с помощта на локален мидриатик.

Възрастни:

Бавно, вътрекамерно инжектиране на 0,2 ml МИДРАН с помощта само на една инжекция, в началото на хирургичната процедура.

Специална популация

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходимо адаптиране на дозата.



Педиатрична популация:

Ефективността и безопасността на МИДРАН не са установени при деца на възраст от 0 до 18 години.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Имайки предвид ниската доза и много ниската системна експозиция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане:

Имайки предвид ниската доза и много ниската системна експозиция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Вътрекамерно приложение.

Необходимо е спазването на следната процедура:

1. Пет минути преди извършването на предоперативната антисептична процедура и първия разрез, в окото се поставят една до две капки очен анестетик.
2. В началото на операцията, 0,2 ml МИДРАН се инжектира от очния хирург бавно, вътрекамерно с помощта само на една инжекция, през страничния или основен отвор.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества (тропикамид, фенилефринов хидрохлорид и лидокаинов хидрохлорид монохидрат) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известна свръхчувствителност към анестетици от амиден тип.
- Известна свръхчувствителност към атропинови производни.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения:

Препоръчаната доза МИДРАН е 0,2 ml; не трябва да се инжектира допълнителна доза, тъй като не са установени допълнителни ефекти и се наблюдава повишена загуба на ендотелни клетки (вж. също точка 4.9).

Роговична ендотелна токсичност не е съобщавана при препоръчаната доза МИДРАН; въпреки това, този риск не може да бъде изключен.

Няма клиничен опит с прилагането на МИДРАН при:

- пациенти с инсулинзависим или неконтролиран диабет,
- пациенти със заболяване на роговицата, особено такива със съпътстващо увреждане на ендотелните клетки,
- пациенти с анамнеза за увеит,
- пациенти с аномалии на зеницата или с наранявания на окото,
- пациенти с много тъмни ириса
- операция на катаракта, комбинирана с трансплантация на роговицата.

Няма клиничен опит с прилагането на МИДРАН при пациенти с риск от флопи ирис синдром. При такива пациенти може да е от полза постепенното разширяване на зеницата с помощта на мидриатични капки за очи.



Няма клиничен опит с прилагането на МИДРАН по време на операция на катаракта при пациенти на които са прилагани локални мидриатици за постигането на мидриаза и при които е налице свиване на зеницата (дори миоза) по време на операция.

МИДРАН не се препоръчва при операция на катаракта, комбинирана с витректомия, поради вазоконстриктивните ефекти на фенилефрин.

МИДРАН не се препоръчва при пациенти с плитка предна камера или анамнеза за остра закритоъгълна глаукома.

Употребата на МИДРАН при пациенти с плитка предна камера, анамнеза за остра тесноъгълна глаукома и/или недостатъчно разширение на зеницата, може да повиши риска за иридоцелу, както и за флопи ирис синдром.

Специални предпазни мерки при употреба:

Установено е, че МИДРАН води до неизмерими или много ниски системни концентрации на активните вещества (вж. точка 5.2). Тъй като системните ефекти на фенилефрин и лидокаин са дозозависими, не се очаква появата на тези ефекти при МИДРАН. Въпреки това, риска не може да бъде изключен и трябва да се има предвид следното:

- Фенилефрин проявява симпатикомиметична активност, която може да има ефект върху пациентите с хипертония, сърдечни заболявания, хипертиреозидизъм, атеросклероза или нарушения на простатата, както и върху всички пациенти с противопоказания за употреба на системни пресорни амини;
- Лидокаин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия, миастения гравис, проводни нарушения на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност, брадикардия, тежък шок, нарушена дихателна функция или увредена бъбречна функция с креатининов клирънс по-нисък от 10ml/min.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания върху взаимодействията с МИДРАН.

Тъй като се очаква много ниска системна експозиция (вж. точка 5.2), не се предполагат системни взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни данни за употребата на фенилефрин и тропикамид при бременни жени.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие.

Въпреки, че проучванията при животни не са показали данни за увреждане на плода, лидокаин преминава през плацентата и не трябва да се прилага по време на бременност.

Въпреки очакваното незначително системно преминаване, не може да се изключи ниска системна експозиция. Ето защо, МИДРАН не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Няма данни относно отделянето на фенилефрин или тропикамид в кърмата. Освен това, фенилефрин се абсорбира слабо при перорално приложение, което означава, че абсорбцията при кърмачето ще бъде незначителна. От друга страна, кърмачетата могат да бъдат много чувствителни към



антихолинергичите и въпреки очакваната пренебрежимо ниска системна експозиция, тропикамид не се препоръчва по време на кърмене.

Малки количества лидокаин се отделят в кърмата и съществува възможност за алергична реакция от страна на кърмачето.

Ето защо, МИДРАН не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни дали МИДРАН може да повлияе върху фертилитета при мъже и жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради своя мидриатичен ефект, МИДРАН има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ето защо, след операция на катаракта с прилагането на една инжекция МИДРАН, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и/или използват машини при наличието на зрителни нарушения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При прилагането на МИДРАН по време на клиничните проучвания (вж. точка 5.1) са съобщавани нежелани реакции. Повече от тях са от страна на очите и са леки до умерени по тежест.

Обобщение на профила на безопасност:

Руптурата на задната капсула и цистойдният макуларен едем са добре извесни усложнения по време или след операцията на катаракта. Те може да се наблюдават нечесто (по-малко от 1 на 100 пациента).

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Честотата на нежеланите реакции е определена както следва: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

На таблицата по-долу, нежеланите реакции, съобщавани по време на клиничните проучвания са представени според Системо-органния клас. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	нечести	Главоболие
Нарушения на очите	нечести	Кератит, цистойден макуларен едем, повишено вътреочно налягане, руптура на задната капсула, хиперемия на окото
Съдови нарушения	нечести	Хипертензия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София



4.9 Предозиране

Системни ефекти

Поради еднократното приложение и очакваната ниска системна експозиция на МИДРАН, риска от системни ефекти при предозиране се приема за минимален.

Симптомите на предозиране на фенилефрин при очно приложение се очаква да бъдат подобни на тези при системна абсорбция, включително прекомерна умора, изпотяване, замаяност, забавен пулс и кома.

Тъй като тежката токсична реакция при фенилефрин е с бързо начало и кратка продължителност, лечението е предимно поддържащо. Препоръчва се незабавно инжектиране на бързодействащ алфа-адренергичен блокер, като фентоламин (доза 2 до 5 mg, интравенозно).

Симптомите на предозиране на тропикамид при очно приложение включват, главоболие, учестен пулс, сухота в устата и на кожата, необичайна сънливост и горещи вълни (зачервяване).

Системни ефекти при тропикамид не се очакват. В случай на предозиране, водещо до локални ефекти, напр. продължителна мидриаза, е необходимо прилагането на пилокарпин или 0,25% w/v физостигмин.

В случай на прекомерна абсорбция на лидокаин в кръвообръщението, симптомите могат да включват ефекти върху ЦНС (като конвулсии, загуба на съзнание и евентуално спиране на дишането) и сърдечно-съдови реакции (като хипотония, миокардна депресия, брадикардия и евентуален сърдечен арест).

Лечението на пациентите, страдащи от системна токсичност, причинена от лидокаин се състои в преустановяване на пристъпите (припадъците) и осигуряване на подходяща вентилация с кислород, като при необходимост може да се включи и контролирана вентилация (дишане).

Локални ефекти

Предозирането може да причини загуба на ендотелни клетки (вж. точка 4.4 и 5.1)

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: мидриатици и циклоплегии, Тропикамид комбинации, АТС код: S01FA56.

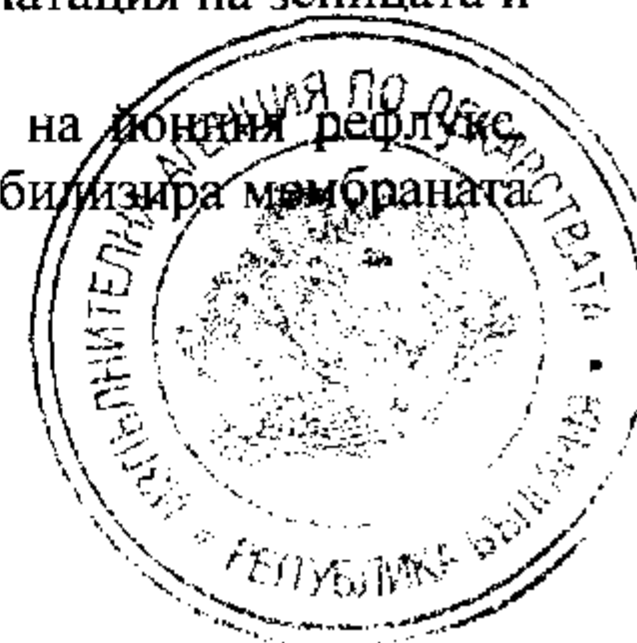
МИДРАН е разтвор за вътрекаречно инжектиране, който съдържа два синтетични мидриатика (тропикамид – антихолинергичен и фенилефрин – алфа симпатикомиметик) и един локален анестетик (лидокаинов хидрохлорид монохидрат).

Механизъм на действие:

Фенилефрин е директно действащ симпатикомиметик. Той води до мидриаза чрез стимулиране на алфа-адренергичните рецептори на дилататора на зеницата (това води до съкращаване на зеничния дилататор и последващо разширяване на зеницата). Почти не се наблюдава циклоплегичен ефект.

Тропикамид е парасимпатиколитик, който действа чрез свързване и блокиране на М4 мускариновите рецептори на очните мускули. Това не позволява на сфинктерния мускул на ириса и мускула на цилиарното тяло да отговорят на холинергичната стимулация, което води до дилатация на зеницата и парализа на цилиарния мускул (циклоплегия).

Лидокаин е локален анестетик от амиден тип. Той действа чрез инхибиране на потенциален рефлекс, необходим за образуването и провеждането на импулси, като по този начин стабилизира мембраната на невроните.



Фармакодинамични ефекти

Въпреки че самостоятелното приложение на тропикамид води до мидриаза и циклоплегия, едновременно добавяне на симпатикомиметици, като фенилефрин води до допълнителна мидриаза. Подобни синергични комбинации често се прилагат за постигането на максимална дилатация на зеницата при екстракция на катаракта.

Средно 95% от дилатацията измерена преди вискоеластичното инжектиране се постига в рамките на 30 секунди след еднократното вътрекамерно инжектиране на 200-µl МИДРАН по време на фаза II клинично проучване. На таблицата по-долу са представени размерите на зеницата, наблюдавани по време на фаза II и III клинични проучвания (при пациенти на които е приложена еднократна вътрекамерна инжекция с 200-µl МИДРАН):

	Фаза II проучване, n=24		Фаза III, n=181	
	В рамките на 30 секунди след инжектиране на МИДРАН	След инжектиране на МИДРАН и след това на вискоеластик	След инжектиране на МИДРАН и след това на вискоеластик	Точно преди IOL инжектиране
Размер на зеницата (mm)				
Средно (SD)	6,7 (0,7)	7,7 (0,7)	7,8 (0,8)	7,9 (0,9)
Медиана	6,7	7,7	7,8	7,9

По време на фаза III проучване, след еднократното инжектиране на 200-µl МИДРАН и вискоеластик (точно преди капсулорексията), размерът на зеницата е бил най-малко 7 mm при 86,7% от пациентите. При тези клинични проучвания фаза II и III е установено, че мидриазата с МИДРАН е останала стабилна до края на хирургичната интервенция. Връщане към нормален размер на зеницата е настъпило след 5-7 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност:

Мидриазните и анестетични ефекти на МИДРАН са оценени по време на фаза III, мултицентрово, рандомизирана, отворено сравнително проучване със стандартното локално лечение (фенилефрин и тропикамид) при 555 пациента, подложени на операция за катаракта с диаметър на зеницата ≥ 7 mm след прилагането на локален мидриатик. И при двете групи, 5 минути и 1 минута преди операцията е приложен Тетракаин 1% капки за очи.

Мидриаза:

Установен е не по-лош ефект (*non-inferiority*) на МИДРАН спрямо референтното лечение (тропикамид 0,5% капки за очи и фенилефрин 10% капки за очи, по една капка от всеки, 3 пъти преди операцията) по отношение на първичните и допълнителни критерии за ефикасност при mITT популацията (вж. таблицата по-долу):



mITT Популация	МИДРАН	Референтно лечение	Разлика (%) между групите (МИДРАН – Референтно лечение) [95% CI]
Първичен критерий за ефикасност Брой (%) отговорили* 95% CI	N=268 265 (98,9) [96,8 ; 99,8]	N=281 266 (94,7) [91,3 ; 97,0]	4,2 [-4,2 ; 12,6]
Допълнителен критерий Брой (%) отговорили** 95% CI	N=250 246 (98,4) [96,0 ; 99,6]	N=261 246 (94,3) [90,7 ; 96,7]	4,1 [-4,5 ; 12,8]

* Като отговорил пациент се определя, пациент при който е извършена капсулорексия, без прилагането на каквото и да е допълнително мидриатично лечение

** Като отговорил пациент се определя, пациент при който е извършена капсулорексия, без прилагането на каквото и да е допълнително мидриатично лечение и при който размера на зеницата точно преди капсулорексията е $\geq 5,5$ mm.

По време на фаза III проучване, в групата на МИДРАН (N=268), 197 пациента са получили еднократна 200- μ l вътрекамерна инжекция, а при 71 е приложена допълнителна 100- μ l вътрекамерна инжекция, без това да е довело до значим допълнителен ефект, а в резултат на което се наблюдава повишена загуба на ендотелни клетки (вж. също точка 4.9).

Данните от анализа на пациентите с еднократно 200- μ l вътрекамерно инжектиране, при които е извършена капсулорексия, без прилагането на каквото и да е допълнително мидриатично лечение и при който размера на зеницата точно преди капсулорексията е > 6 mm, са представени на таблицата по-долу.

	МИДРАН 200-μl	Референтно лечение	Разлика (%) между групите (МИДРАН 200-μl – Референтно лечение) [95% CI]
N Брой (%) пациенти без допълнително мидриатично лечение и размер на зеницата точно преди капсулорексията > 6 mm 95% CI	N=181 180 (99,4) [97,0; 100,0]	N=261 246 (94,3) [90,7; 96,7]	5,2 [-4,3; 14,6]

Анестезия:

Преди вътреочното инжектиране на лещата, комфорта на пациентите е статистически значимо подобър при МИДРАН ($p=0,034$), като не е наблюдавана статистически значима разлика между групите в други моменти на операцията (преди вискоеластичното инжектиране, капсулорексията и инжектирането на цефуроксим).



5.2 Фармакокинетични свойства

Няма фармакокинетични данни при очното приложение на МИДРАН.

След вътрекамерното инжектиране на МИДРАН при 15 пациента подложени на операция за катаракта, концентрациите на активните вещества в плазмата измерени 2, 12 и 30 min след инжектирането са били сравними с тези при стандартно локално лечение (фенилефрин 10% капки за очи и тропикамид 0,5% капки за очи). По отношение на тропикамид, всички пациенти от групата на МИДРАН са били под границата за количествено определяне ($< 0,1 \text{ ng/ml}$), докато всички пациенти от референтната група са имали нива над тази граница. Нивото на фенилефрин (граница за количествено определяне $< 0,1 \text{ ng/ml}$) е било неизмеримо при всички пациенти от групата на МИДРАН с изключение на двама (максимум $0,59 \text{ ng/ml}$) спрямо всички пациенти от референтната група където нивото е било над границата за количествено определяне (максимум $1,42 \text{ ng/ml}$). Плазмената концентрация на лидокаин е била измерена при всички пациенти от групата на МИДРАН, като най-високата концентрация е била $1,45 \text{ ng/ml}$ (доста по-ниска от стойностите които може да доведат до появата на някакви системни ефекти: между $1\ 500$ и $5\ 000 \text{ }\mu\text{g/ml}$).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При зайци, очната поносимост след еднократното вътрекамерно прилагане на $200\mu\text{l}$ МИДРАН с или без промиване (цепковидна лампа, воден излив, дебелина на роговицата и клетъчна плътност на ендотела, електроретинография и хистология) е била много добра в продължение на седем дни след приложението.

Признаци на очна непоносимост са наблюдавани само при продукти с по-високи концентрации на трите активни вещества (на или 5 пъти по-високи от концентрациите в МИДРАН). Най-високата тествана концентрация (10 пъти) е довела до задебеляване на роговицата и тежки очни промени с последваща смърт на едно от животните на Ден 3.

Системната токсичност на фиксираната комбинация на фенилефрин, трапикамид и лидокаин не е проучвана.

Независимо от това, тъй като очната безопасност на трите отделните съставки се приема за установена и МИДРАН се прилага само чрез еднократна вътрекамерна инжекция, не се очаква особен риск за комбинацията.

Подобно на това, фармакологичната безопасност, генотоксичността и репродуктивната токсичност на отделните съставки или на фиксираната комбинация не са оценени. При плъхове, приложението на фенилефрин ($12,5 \text{ mg/kg, s.c.}$) води до намаляване на кръвообръщението в матката ($86,8\%$ за около 15 минути), което от своя страна води до фетотоксични и ко-тератогенни ефекти. При лидокаин, не са наблюдавани тератогенни ефекти при проучванията върху ембрионалното/феталното развитие при плъхове и зайци. Ембриотоксичност и намаляване на постнатална преживяемост се наблюдават само при токсични за майката дози. Лидокаин също не е генотоксичен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Динатриев фосфат додекахидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Динатриев едетат
Вода за инжекции



6.2 Несъвместимости

В литературата и по време на клиничните проучвания не са съобщавани несъвместимости на активните вещества с най-често използваните при операция на катаракта продукти. За обичайните вискоеластичи, това е потвърдено и с помощта на фармацевтични тестове за взаимодействия.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Една 1 ml стерилна кафява стъклена (тип I) ампула напълнена с 0,6 ml инжекционен разтвор, поставена в хартия /PVC блистер.

Кутия с 1, 20 и 100 стерилни ампули, заедно със съответно 1, 20 и 100 5-микрона стерилни филтърни игли в индивидуална опаковка.

Една 1 ml стерилна кафява стъклена (тип I) ампула напълнена с 0,6 ml инжекционен разтвор и една 5-микрона стерилна филтърна игла, поставена в хартия /PVC блистер.

Кутия с 1, 20 и 100 блистера, всеки един от които съдържа една стерилна ампула и една 5-микрона стерилна филтърна игла.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократно прилагане в едното око.

Да се използва незабавно след отваряне на ампулата.

Само за комплекта (т.е. блистер, съдържащ ампула и игла): залепете отлепващия се от блистера стикер върху папката на пациента.

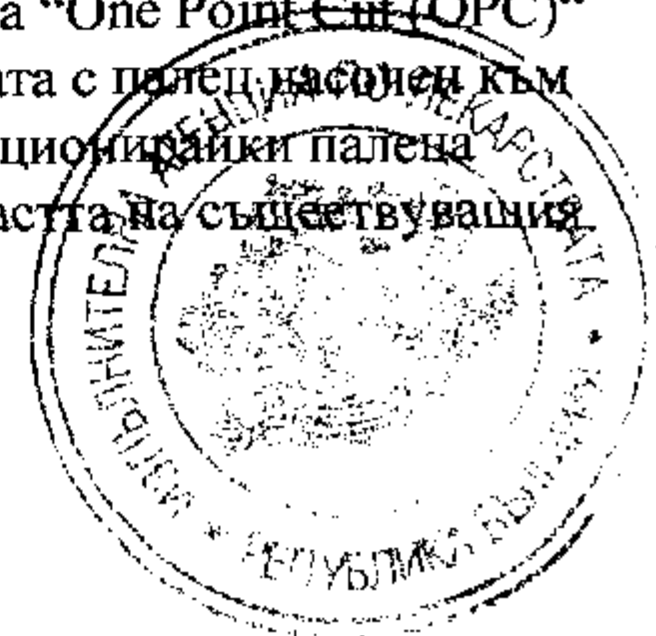
Предупреждение: Не използвайте, ако блистера или отлепващата се основа са нарушени. Да се отваря в асептични условия. Съдържанието на блистера се приема за стерилно.

Разтворът трябва да бъде огледан и може да се използва, само ако е бистър, леко кафеникаво-жълт, без видими частици.

МИДРАН трябва да се прилага чрез вътрекамерно инжектиране, от очен хирург в препоръчаните асептични условия при операция на катаракта.

При приготвяне на продукта за вътрекамерно инжектиране, моля следвайте представените по-долу инструкции:

1. Огледайте неотворения блистер, за да се уверите, че е цял. Отворете блистера под асептични условия, за да гарантирате стерилитета на съдържанието, чрез отлепване на хартиената част.
2. Отворете стерилната ампула с лекарствения продукт. Ампулата от типа "One Point Cut (OPC)" трябва да се отвори по следния начин: Хванете долната част на ампулата с палец насочен към цветната точка. Хванете горната част на ампулата с другата ръка, позиционирайки палеца върху цветната точка и натиснете назад за да отворите ампулата в областта на съществуващия през под точката.



3. Поставете 5-микронната филтърна стерилна игла (предоставена в опаковката) върху спринцовка. Свалете предпазителя от 5-микронната филтърна стерилна игла и изтеглете в спринцовката най-малко 0,2 ml от намиращия се в ампулата инжекционен разтвор.
4. Свалете иглата от спринцовката и свържете спринцовката със съответната канюла за прилагане в предната камера.
5. Внимателно отстранете въздуха от спринцовката. Нагласете на 0,2 ml. Спринцовката е готова за инжектиране.
6. Инжектирайте бавно обема от 0,2 ml от спринцовката в предната камера на окото, само чрез една инжекция през страничния или основен отвор.
7. След употреба, изхвърлете по подходящ начин останалия разтвор. Не съхранявайте за следваща употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлете използваните игли в контейнер за остри предмети.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoires THEA
12, Rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20150368

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

Дата на първо разрешаване: 03.11.2015г.
Дата на последно подновяване: 22.02.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

