

20010712
BG/M/Mb-96089
18-06-2019

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кости 10 mg таблетки
Costi 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg домперидон (*domperidone*) Е.Р.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.
Розова, кръгла, плоска с делителна черта таблетка с маркировка "MC" за перорално приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Кости е предназначен за облекчаване на симптомите на гадене и повръщане.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Кости трябва да се прилага в най-ниската ефективна доза за най-краткия период, който е необходим за овладяване на гаденето и повръщането.

Възрастни и юноши (на 12 и и повече години с тегло 35 kg и повече)

Една таблетка от 10 mg до три пъти дневно при максимална доза 30 mg на ден.

Чернодробно увреждане

Кости е противопоказан при чернодробно увреждане в умерена или тежка степен (вижте точка 4.3). Въпреки това, не е необходима промяна на дозата при леко чернодробно увреждане (вижте точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Тъй като времето на полуелиминиране на домперидон е удължено при бъбречно увреждане в тежка степен, при продължително приложение честотата на приемане на Кости трябва да се намали до веднъж или два пъти дневно в зависимост от тежестта на увреждането, като може да се наложи и намаляване на дозата.

Начин на приложение

- Препоръчва се перорален прием на Кости преди хранене. Ако е приеман след хранене, абсорбцията на лекарството може да бъде забавена в известна степен.
- Пациентите трябва да се опитат да приемат всяка доза в предвиденото време. Ако е пропусната доза, дозата може да не се приема и да се продължи дозирането както е обичайно. Дозата не трябва да се удвоява, за да се навакса пропусната доза.
- Обикновено максималната продължителност на лечение не трябва да превишава една седмица.



4.3. Противопоказания

Домперидон е противопоказан в следните случаи:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- пролактин-секретиращ тумор на хипофизната жлеза (пролактином);
- когато стимулирането на чревната активност може да е вредно: гастроинтестинално кървене, механична обструкция или перфорация;
- при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вижте точка 5.2);
- при пациенти с установено съществуващо удължаване на интервалите на сърдечната проводимост, особено QTc, пациенти със значителни електролитни нарушения или съпътстващи сърдечни заболявания като застойна сърдечна недостатъчност (вижте точка 4.4);
- едновременно приложение с лекарства, удължаващи QT интервала, с изключение на апоморфин (вижте точка 4.5);
- едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 (независимо от техния QT-удължаващ ефект) (вижте точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Кости трябва да бъде приеман само в съответствие с посочената по-горе дозировка (вижте точка 4.2).
- Пациентите при които постпрандиалните симптоми продължават, и които са приемали домперидон продължително за повече от 2 седмици, трябва да се обърнат към техния лекуващ лекар за съвет.
- Пациентите, които установят, че гаденето и повръщането продължават повече от 48 часа, трябва да бъдат насочени към техния лекар.
- Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че Кости не се препоръчва за лечение на морска болест.

Употреба с мощни CYP3A4 инхибитори

Трябва да се избягва съвместното приложение с перорален кетоконазол, еритромицин или други мощни инхибитори на CYP3A4, които удължават QTc интервала (вижте точка 4.5).

Сърдечно-съдови ефекти

Домперидон се свързва с удължаване на QT интервала на електрокардиограмата.

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes) при пациенти, приемащи домперидон. Тези съобщения включват пациенти със смущаващи рискови фактори, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, които може да са оказали влияние (вижте точка 4.8).

Епидемиологичните проучвания показват, че домперидон е свързан с повишен риск от сериозни камерни аритмии или внезапна сърдечна смърт (вижте точка 4.8). Повишен риск се наблюдава при пациенти над 60 години, пациенти, приемащи дневни дози, по-високи от 30 mg и такива, които едновременно приемат лекарства, удължаващи QT интервала или инхибитори на CYP3A4.

Домперидон трябва да се прилага в най-ниската ефективна доза при възрастни и деца.

Домперидон е противопоказан при пациенти с установено съществуващо удължаване на интервалите на сърдечната проводимост, особено QTc, пациенти със значителни електролитни нарушения (хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия).



брадикардия, или при пациенти с подлежащи сърдечни заболявания, като застойна сърдечна недостатъчност, поради повишен риск от камерна аритмия (вижте точка 4.3). Известно е, че електролитните нарушения (хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия) и брадикардията са състояния, повишаващи проаритмичния риск. Лечението с домперидон трябва да бъде преустановено, ако се появят признаци или симптоми, които може да са свързани със сърдечна аритмия, а пациентът трябва да се консултира със своя лекар. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за появата на сърдечни симптоми.

Употреба с апоморфин

Домперидон е противопоказан да се прилага с лекарства, удължаващи QT-интервала, включително апоморфин, освен ако ползата от едновременното приложение с апоморфин превишава рисковете и само ако стриктно се изпълняват препоръчаните предпазни мерки за едновременно приложение, описани в КХП на апоморфин. Моля, направете справка с КХП на апоморфин.

Бъбречно увреждане

Времето на полуелиминиране на домперидон е удължено в случаи на тежко бъбречно увреждане. При продължително приложение честотата на приемане на домперидон трябва да се намали до веднъж или два пъти дневно в зависимост от тежестта на увреждането. Може да се наложи и намаляване на дозата.

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

Основният метаболитен път на домперидон е чрез CYP3A4.

In vitro данни показват, че едновременната употреба с лекарства, който значително инхибират този ензим, може да доведе до повишаване на плазмените нива на домперидон.

Отделни изпитванията *in vivo* за фармакокинетично/ фармакодинамично взаимодействие с перорален кетоконазол или перорален еритромицин при здрави субекти показват, че те подчертано инхибират CYP3A4-медирания метаболитизъм на първо преминаване на домперидон.

При съвместно перорално приложение на домперидон 10 mg четири пъти дневно и кетоконазол 200 mg два пъти дневно е наблюдавано средно удължаване на QTc от 9,8 msec през наблюдавания период, с промени в индивидуалните времеви точки в диапазона от 1,2 до 17,5 msec.

При съвместно приложение на домперидон 10 mg четири пъти дневно и перорален еритромицин 500 mg три пъти дневно, средният QTc през наблюдавания период е удължен с 9,9 msec, промени в индивидуалните времеви точки в диапазона 1,6 до 14,3 msec. AUC и максималната плазмена концентрация на домперидон се увеличават приблизително три пъти при всяко от тези проучвания за взаимодействие. При тези проучвания домперидон като монотерапия при доза 10 mg перорално четири пъти дневно е довел до увеличение в средния QTc от 1,6 msec (при проучването с кетоконазол) и 2,5 msec (при проучването с еритромицин), докато монотерапиите с кетоконазол (200 mg два пъти дневно) и еритромицин (500 mg три пъти дневно) са довели до повишение в QTc съответно от 3,8 msec и 4,9 msec през наблюдавания период.



Повишен е рискът от настъпване на удължаване на QT интервала в резултат на фармакодинамични и/ или фармакокинетични взаимодействия.

Леводопа: Повишени плазмени нива на леводопа (вижте точка 4.4).

Едновременното приложение на следните вещества е противопоказано

Лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала

- някои антиаритмични средства от клас IA (напр. дизопирамид, хидрохинин, хинидин)
- някои антиаритмични средства от клас III (напр. амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол)
- някои антипсихотици (напр. халоперидол, пимозид, сертиндол)
- някои антидепресанти (напр. циталопрам, есциталопрам)
- някои антибиотици (напр. еритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин)
- някои противогъбични средства (напр. пентамидин)
- някои антималярийни средства (по-специално халоантрин, лумефантрин)
- някои лекарства за стомашно-чревния тракт (напр. цизаприд, доластерон, прукалоприд)
- някои антихистамини (напр. меквитазин, мизоластин)
- някои лекарства, прилагани при рак (напр. торемифен, вандетаниб, винкамин)
- някои други лекарства (напр. бепридил, дифеманил, метадон)
- апоморфин, освен ако ползата от едновременното приложение надвишава рисковете и само ако стриктно са изпълнени препоръчаните предпазни мерки за едновременно приложение. Моля, направете справка с КХП на апоморфин. (вижте точка 4.3).

Мощни инхибитори на CYP3A4 (независимо от техния QT удължаващ ефект), а именно:

- протеазни инхибитори
- противогъбични азоли за системно приложение
- някои макролиди (еритромицин, кларитромицин, телитромицин)

(вижте точка 4.3).

Не се препоръчва едновременното приложение на следните вещества

Умерени инхибитори на CYP3A4, т.е. дилтиазем, верапамил и някои макролиди.

Едновременното приложение на следните вещества изисква внимание при употреба

Лекарствени продукти, индуциращи брадикардия и хипокалиемия, както и следните макролиди, участващи в удължаването на QT интервала: азитромицин и рокситромицин (кларитромицин е противопоказан тъй като е мощен инхибитор на CYP3A4), трябва да се прилагат с внимание.

Горепосоченият списък на веществата е примерен и не е изчерпателен.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от постмаркетингови проучвания за употребата на домперидон при бременни жени са ограничени. Затова Кости трябва да се използва по време на бременност само когато употребата му е оправдана от очакваната терапевтична полза.



Кърмене

Домперидон се екскретира в кърмата и кърмачетата приемат по-малко от 0,1% от дозата, съобразена с теглото на майката. Не може да се изключи поява на нежелани реакции, по-специално сърдечни ефекти, след експозиция чрез кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/ не се приложи терапията с домперидон, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. Необходимо е повишено внимание в случай на рискови фактори за удължаване на QTc интервала при кърмачета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кости не повлиява или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на домперидон е оценена при 1275 пациента с диспепсия, гастро-езофагиална рефлуксна болест (ГЕРБ), синдром на раздразненото черво (IBS), гадене и повръщане или други подобни състояния при 31 двойнослепи, плацебо контролирани проучвания. Всички пациенти са били на възраст поне 15 години и са получавали поне една доза Кости (домперидон база). Средната дневна доза е била 30 mg (в диапазона 10 mg до 80 mg), а средната продължителност на експозиция – 28 дни (в диапазона 1 до 28 дни). Изключени са проучвания при диабетна гастропареза или вторични симптоми на химиотерапия или паркинсонизъм.

Нежеланите лекарствени реакции са разделени по честота, като е следвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

В случаите, когато честотата не може да бъде установена от данните в клиничните проучвания, тя е посочена като «с неизвестна честота».

Система Орган Клас	Нежелана лекарствена реакция	
	Честота	
	Чести	Нечести
Психични нарушения		Загуба на либидо Тревожност
Нарушения на нервната система		Сънливост Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		Галакторея Болка в гърдата Напрежение в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения

Постмаркетингов опит

В допълнение към нежеланите ефекти, съобщавани по време на клиничните изпитвания и посочени по-горе, са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции.

Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Анафилактична реакция (включително)



	анафилактичен шок)
Психични нарушения	
<i>С неизвестна честота</i>	Възбуда, нервност
Нарушения на нервната система	
<i>С неизвестна честота</i>	Конвулсии, екстрапирамидно нарушение, синдром на неспокойните крака*
Нарушения на очите	
<i>С неизвестна честота</i>	Окулогирична криза
Сърдечни нарушения	
<i>С неизвестна честота</i>	Вентрикулни аритмии, удължен QTc интервал, полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes), внезапна сърдечна смърт (вижте точка 4.4).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>С неизвестна честота</i>	Уртикария, ангиоедем
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>С неизвестна честота</i>	Задържане на урина
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
<i>С неизвестна честота</i>	Гинекомастия, аменорея
Изследвания	
<i>С неизвестна честота</i>	Анормални резултати от изследвания на чернодробната функция, повишен пролактин в кръвта

*екзацербация на Синдром на неспокойните крака при пациенти с болестта на Паркинсон.

Екстрапирамидно нарушение се проявява основно при новородени и бебета.

Другите нежелани реакции, свързани с централната нервна система, конвулсии и възбуда също са съобщавани предимно при бебета и деца.

Повишен риск от сериозни вентрикулни аритмии е съобщен при някои епидемиологични проучвания.

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 за съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Предозиране е съобщавано предимно при бебета и деца. Симптомите на предозиране може да включват възбуда, повишено съзнание, конвулсии, дезориентация, сънливост и екстрапирамидни реакции.

Лечение



В случай на предозиране незабавно трябва да се приложи стандартно симптоматично лечение. Следва да се направи ЕКГ проследяване поради възможността от удължаване на QTc интервала.

Може да се направи стомашна промивка, както и да се даде активен въглен. Препоръчват се внимателно медицинско наблюдение и поддържаща терапия.

Антихолинергични и антипаркинсонови лекарства могат да помогнат при контролирането на екстрапирамидните реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пропульсиви. АТС код: A03FA03

Домперидон е антагонист на допамина с антиеметични свойства. Домперидон трудно преминава през хемато-енцефалната бариера. При употреба на домперидон, особено при възрастни, много рядко се наблюдават екстрапирамидни нежелани ефекти, но той стимулира отделянето на пролактин от хипофизата. Неговите антиеметични свойства може да се дължат както на комбинирането на периферни (гастро-кинетични ефекти), както и на антагонизъм към допаминовите рецептори в хеморецепторната тригерна зона, която се намира извън кръвно-мозъчната бариера в *area postrema*.

Опитите при животни, както и ниските концентрации, открити в мозъка, показват преобладаващия периферен ефект на домперидон върху допаминовите рецептори.

Проучванията при хора показват, че при перорален прием, домперидон повишава езофагеалното налягане в долната част на хранопровода, подобрява антро-дуоденалния мотилитет и ускорява изпразването на стомаха. Няма ефект върху стомашната секреция.

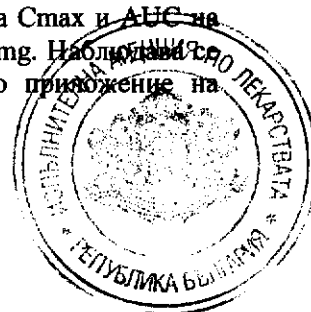
В съответствие с насоките E14 на Международната конференция по хармонизация (ICH) е проведено задълбочено проучване на QT. То включва плацебо, активен компаратор и положителна контрола и е проведено при здрави доброволци с домперидон до 80 mg дневно (10 или 20 mg, приложени четири пъти дневно). Това проучване установява максимална разлика между QTc при домперидон и плацебо по метода на най-малките квадрати при промяната спрямо изходно ниво, 3,4 msec за 20 mg домперидон, приложен четири пъти дневно в Ден 4. Двустранният доверителен интервал 90% (1,0 до 5,9 msec) не превишава 10 msec. В това проучване не се наблюдават клинично значими ефекти върху QTc, когато домперидон е приложен в дози до 80 mg дневно (т.е. повече от двойна максимална препоръчителна доза).

Въпреки това две предишни проучвания на лекарствени взаимодействия предоставят известни доказателства за удължаване на QTc интервала, когато домперидон е приложено като монотерапия (10 mg, приложени четири пъти дневно). Най-голямата средна разлика, съгласувана във времето, между QTcF при домперидон и плацебо съответно е 5,4 msec (95% CI: -1.7 до 12.4) и 7,5 msec (95% CI: 0.6 до 14.4).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Домперидон се абсорбира бързо след перорално приложение, а пиковите плазмени концентрации се достигат близо 1 час след приложение. Стойностите на C_{max} и AUC на домперидон се повишават пропорционално при дози в границите 10-20 mg. Наблюденията са 2- до 3-кратно кумулиране на домперидон в AUC при многократно приложение на домперидон 4 пъти дневно (на всеки 5 часа) в продължение на 4 дни.



Въпреки че при здрави лица бионаличността на домперидон се повишава, когато е приложен след хранене, пациентите със стомашно-чревни оплаквания трябва да приемат домперидон 15-30 минути преди хранене. Намалената стомашна киселинност възпрепятства абсорбцията на домперидон. Пероралната бионаличност се понижава при предшествващ едновременен прием на циметидин и натриев бикарбонат.

Разпределение

Перорално приет домперидон не дава признаци на кумулиране и не индуцира собствен метаболизъм; максимално плазмено ниво след 90 минути от 21 ng/ml, след двуседмично перорално приложение на доза от 30 mg дневно, е почти равно на това след първата доза - 18 ng/ml. Домперидон се свързва с плазмените белтъци в 91-93%. Изследванията за разпределение с радиоактивно белязан продукт при животни показват широко разпределение в тъканите, но ниски концентрации в мозъка. При плъхове малко количество от лекарството преминава през плацентата.

Биотрансформация

Домперидон се метаболизира бързо и почти напълно в черния дроб, чрез хидроксилиране и N-деалкилиране. In vitro експерименти за метаболизма, проведени с диагностични инхибитори показват, че CYP3A4 е основната форма на цитохром P-450, включена в N-деалкилирането на домперидон, докато CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участват в ароматното хидроксилиране на домперидон.

Елиминиране

Излъчването чрез урината и изпражненията достига съответно 31 и 66% от пероралната доза. Количеството лекарство, което се екскретира непроменено е малко (10% от фекалното излъчване и приблизително 1% от излъчването чрез урината). Плазменият полуживот след еднократна перорална доза е 7-9 часа при здрави лица, но е удължен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (скор по Pugh 7-9, Child-Pugh клас B), стойностите на AUC и C_{max} на домперидон са съответно с 2,9 и 1,5 по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци.

Несвързаната фракция се повишава с 25%, а терминалното време на полуелиминиране се удължава от 15 на 23 часа. Пациенти с леко чернодробно увреждане имат малко по-ниска системна експозиция в сравнение със здравите доброволци, въз основа на C_{max} и AUC, без промяна в свързването на протеините или терминалния полуживот. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Домперидон е противопоказан при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вижте точка 4.3).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/ min/ 1.73 m²) е установено едължаване на времето на полуелиминиране на домперидон от 7,4 до 20,8 часа, но плазмените концентрации са били по-ниски от тези при здрави доброволци.

Тъй като през бъбреците се излъчва много малко количество (около 1%) от лекарството в непроменен вид, при пациенти с бъбречна недостатъчност е малко вероятно да се наложи промяна на еднократната доза.

Въпреки това, при многократно прилагане, честотата на приемите трябва да се намали до един или два пъти дневно, в зависимост от тежестта на бъбречната недостатъчност и също така може да се наложи намаляване на дозата.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Електрофизиологически проучвания, *in vitro* и *in vivo* показват, че съществува умерен риск домперидон да доведе до удължаване на QTc интервала при хора. При *in vitro* опити върху изолирани клетки с hERG трансфекция върху изолирани миоцити от морско свинче, съотношението на експозиция варира между 26 и 47 пъти, въз основа на стойностите на IC₅₀, инхибиращи потока през IK_r йонните канали, в сравнение със свободните плазмени концентрации при хора, след приложение на максималната дневна доза от 20 mg три пъти дневно. Границите за безопасност за удължаване на акционния потенциал при *in vitro* опити върху изолирани сърдечни тъкани превишават 45 пъти свободните плазмени концентрации при хора на максимална дневна доза (10 mg три пъти дневно). Границите на безопасност при *in vitro* проучвания върху проаритмични модели (изолирано Langendorff перфузирано сърце) превишават свободните плазмени концентрации при хора при максимална дневна доза (10 mg три пъти дневно) 9 до 45 пъти.

При *in vivo* модели нивата без ефект върху удължаването на QTc интервала при кучета и индуцирането на аритмия при зайци, сенсibiliзирани за *torsades de pointes*, превишават свободните плазмени концентрации при хора при максимална дневна доза (10 mg три пъти дневно) повече от 22 и 435 пъти съответно. При модели с анестезирани морски свинчета след бавно интравенозно вливане не се наблюдава ефект върху QTc при общи плазмени концентрации 45,4 ng/ml, които са 3 пъти по-високи от общите плазмени нива при хора при максимална дневна доза (10 mg три пъти дневно). Приложимостта на последното проучване при хора след експозиция на перорално приложен домперидон е несигурна.

При потискане на метаболизма посредством CYP3A4, свободните плазмени концентрации на домперидон могат да се повишат до 3 пъти.

При използване на високи, токсични за майката дози (превишаващи повече от 40 пъти препоръчителната доза при хора), при плъхове са установени тератогенни ефекти. При мишки и зайци не е наблюдавана тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Кости таблетки също съдържат: прежелатинизирано царевично нишесте, микрокристална целулоза, натриев нишестен глюколат, кроскармелоза натрий, колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат и еритрозин натрий.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо място, при температура под 25°C, за да се предпази от светлина и влага.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Комбинирани блистери от поливинилхлорид и алуминиево фолио с десет таблетки

Картонена кутия, съдържаща 20 и 30 таблетки и листовка за пациента.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd, 3505 Limassol, 1-10 Astronafton Street, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20010412

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

Дата на първо разрешаване: 02 май 2001 г.

Дата на последно подновяване: 18 юни 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2019

