

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карзап Н 16 mg/12,5 mg таблетки
Carzap H 16 mg/12.5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:
Карзап Н 16 mg/12,5 mg съдържа 103,83 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, двойноизпъкнали, бели до почти бели таблетки; с делителна черта от едната страна и релефен надпис СН/16 от същата страна, с диаметър приблизително 8 mm. Таблетката може да бъде разделяна на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карзап Н е показан при:

- Лечение на първична хипертония при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Карзап Н е една таблетка еднократно дневно.

Препоръчва се титриране на дозите на отделните компоненти (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид). Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към терапия с Карзап Н.

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил, когато се преминава от монотерапия с хидрохлоротиазид. Карзап Н може да се предписва при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид, или Карзап Н в по-ниски дози.

По-голямата част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици от началото на лечението (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110651
Разрешение №	63435-01-09-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на началната доза.

Намален вътресъдов обем

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с риск от хипотония, като такива с евентуално обемно изчерпване (при тези пациенти може да се предвиди начална доза на кандесартан цилексетил от 4 mg).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\geq 30 - 80$ ml/min/1,73 m² телесна повърхност) е препоръчително титриране на дозата. Карзап Н е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.3)

Чернодробно увреждане

Титриране на дозата на кандесартан цилексетил се препоръчва при пациенти с леко до умерено хронично чернодробно увреждане.

Карзап Н е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Карзап Н при деца и юноши на възраст до 18 години все още не е установена. Липсват налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Карзап Н може да се приема със или без храна.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храна.

Няма доказана клинично значима връзка между хидрохлоротиазид и храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1 или други сулфонамидни производни. Хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност).
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.
- Трудно повлияващи се хипокалиемия и хиперкалиемия.
- Подагра.
- Едновременната употреба на Карзап Н с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).



Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Бъбречно увреждане

Както при лечение с други средства, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, и при лечение с Карзап Н при чувствителни пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Бъбречна трансплантация

Има ограничен клиничен опит по отношение на употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречна трансплантация.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствен продукт, който влияе на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително и на ангиотензин II рецепторните антагонисти (АПРА), може да повиши стойностите на уреята и серумните нива на креатинин при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия.

Намален вътресъдов обем

При пациенти с намален вътресъдов обем и/или хипонатриемия, може да възникне симптоматична хипотония, както е описано и за други активни вещества, действащи върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо, употребата на Карзап Н не се препоръчва, докато гореописаните състояния не бъдат овладени.

Анестезия и операция

По време на анестезия и операция може да възникне хипотония при пациенти, лекувани с АПРА, поради блокада на ренин-ангиотензиновата система. Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, което да наложи използването на интравенозни течности и/или вазопресори.

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс могат да предизвикат чернодробна кома. Няма клиничен опит с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с чернодробно увреждане.

Стеноза на аортната и митралната клапа(обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както при други вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от хемодинамично значима аортна или митрална клапна стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не реагират на лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо Карзап Н не се препоръчва при тази популация.

Електролитен дисбаланс

Периодично определяне на нивата на серумните електролити трябва да се извършва през подходящи интервали. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид могат да причинят воден или електролитен дисбаланс (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагниемия, хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици могат да понижат екскрецията на калций с урината и могат да причинят интермитентни и леко повишени серумни нива на калций. Изразената хиперкалциемия може да



е признак на прикрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди провеждане на тестове за паратиреоидната функция.

Хидрохлортизид дозозависимо повишава екскрецията на калий с урината, което може да доведе до хипокалиемия. Този ефект на хидрохлортизид изглежда е по-слабо изявен в комбинация с кандесартан цилексетил. Рискът от хипокалиемия може да се повиши при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които не приемат достатъчно електролити перорално и при такива, които са на съпътстваща терапия с кортикостероиди или адренален кортикотропен хормон (АСТН).

Лечението с кандесартан цилексетил може да причини хиперкалиемия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност/или бъбречно увреждане. Едновременната употреба на Карзап Н с АСЕ инхибитори, алискирен, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на готварската сол или други лекарства, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий, ко-тримоксазол, известен и като триметоприм/сулфаметоксазол), може да доведе до повишаване на серумния калий. Затова се налага подходящо мониториране на нивата на калия.

Тиазидите водят до повишаване на екскрецията на магнезий с урината, което води до хипомагниемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазидни диуретици може да наруши глюкозния толеранс. Може да е необходимо адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително инсулин.

Латентен захарен диабет може да се прояви по време на лечението с тиазиди. Повишаването на нивата на холестерол и триглицериди се свързва с терапията с тиазиден диуретик. В дозите, които се съдържат в Карзап Н, са били наблюдавани минимални ефекти. Тиазидните диуретици повишават концентрацията на пикочната киселина в серума, което може да доведе до появата на подагра при предразположени пациенти.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако настъпи реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

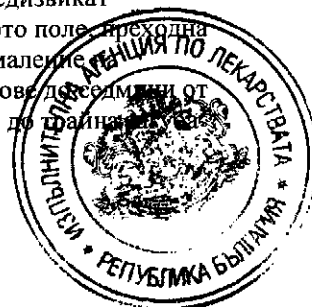
Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлортизид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкретична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаление на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици от започване на лечението. Нелекувана закритоъгълна глаукома може да доведе до



на зрението. Първоначалната мярка е преустановяване приема на лекарството възможно най-бързо. Ако вътреочното налягане остане извън контрол, може да е необходимо да се обмисли подходящо лекарствено или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия (вж. точка 4.8).

Общи

Пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят предимно от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или сериозно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които влияят на тази система, включително AIIAs е било свързвано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко – остра бъбречна недостатъчност.

Както при всички антихипертензивни лекарства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или атеросклеротична мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид могат да възникнат при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Тези реакции са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Екзацербация или активиране на системен лупус еритематозус са наблюдавани при употребата на тиазидни диуретици.

Антихипертензивният ефект на Карзап Н може да бъде засилен при употребата на други антихипертензивни средства.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спряна приемът на Карзап Н и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Бременност

Ангиотензин II-рецепторни блокери (AIIA)

Не трябва да се започва лечение с AIIA по време на бременност. Освен в случай че терапията с AIIA се прецени като крайно необходима, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с AIIA трябва да бъде преустановено незабавно и ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение. (вж. точки 4.3 и 4.6).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, така че на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани



събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Съединенията, включени в клинични фармакокинетични проучвания, са варфарин, дигоксин, орални контрацептиви (етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия по време на тези проучвания.

Изчерпването на калий поради употребата на хидрохлоротиазид може да се очаква да бъде потенцирано и от други лекарства, водещи до загуба на калий и хипокалиемия (други диуретици, водещи до изчерпване на калия, лаксативни лекарствени продукти, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, производни на салициловата киселина, стероиди, АСТН).

Едновременната употреба на Карзап Н с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта или други лекарства, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий, ко-тримоксазол, известен и като триметоприм/сулфаметоксазол) може да доведе до повишаване на серумния калий. Затова се налага подходящо мониториране на нивата на калия.(вж. точка 4.4).

Хипокалиемия и хипомагнезиемия, предизвикани от диуретик предразполагат до евентуални кардиотоксични ефекти на дигиталисовите гликозиди и антиаритмични лекарствени продукти. Препоръчва се периодично мониториране на серумните нива на калий, когато Карзап Н е прилаган с подобни лекарствени продукти и със следните лекарства, които причиняват torsades de pointes.

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуороперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.)

Обратимо повишаване на концентрациите на литий в серума и токсичност са докладвани по време на съвместната употреба на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) или хидрохлоротиазид. За подобен ефект е докладвано и при АПРА. Употребата на кандесартан и хидрохлоротиазид с литий не е препоръчителна. Ако комбинацията е наложителна, се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на литий.

Когато АПРА се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС), може да се наблюдава понижен антихипертензивен ефект.

Както и с АСЕ инхибитори, едновременната употреба на АПРА и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с вече нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да бъде предписвана с повишено внимание, особено при възрастни пациенти. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се има предвид мониторирането на бъбречната функция след иницирането на съвместната терапия, както и последващо периодично мониториране.

Диуретичният, натриуретичният и антихипертензивният ефекти на хидрохлортиазид се понижават от НСПВС.

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се намалява от коlestипол или холестирамин.



Ефектът на недеполяризиращите скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин) може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

Тиазидните диуретици могат да повишат серумните нива на калция поради намалената му екскреция. Ако калциеви добавки или Витамин D трябва да бъдат предписани, серумните калциеви нива трябва да се мониторира и съответно да се коригира дозата.

Хипергликемичният ефект на бета блокерите и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите.

Антихолинергичните лекарства (напр. атропин, бипериден) могат да повишат бионаличността на тиазидни диуретици чрез намаляване мотилитета на гастро-интестиналния тракт и степента на стомашно изпражнение.

Тиазидите могат да повишат риска от нежелани ефекти, причинявани от амантадин.

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Постурална хипертония може да бъде влошена при едновременен прием на алкохол, барбитурати или анестетици.

Лечение с тиазиден диуретик може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи промяна в дозата на антидиабетни лекарствени продукти, включително инсулин. Метформин трябва да се използва с повишено внимание поради риска от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна бъбречна функционална недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид може да доведе до понижен артериален отговор към вазопресорните амини (напр. адреналин), но не до степен, че да се изключи хипертензивен ефект.

Хидрохлоротиазид може да повиши риска от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодни контрастни средства.

Едновременната употреба с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.

Едновременната употреба с баклофен, амифостин, трициклични антидепресанти или невroleптици може да доведе до увеличаване на антихипертензивния ефект и може да индуцира хипотония.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRA)

Употребата на AIIIRA не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4).
Употребата на AIIIRA е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вижте точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Независимо от това, не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни блокери, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен ако се сметне, че терапията с AIIIRA е много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При диагностициране на бременност, лечението с AIIIRA трябва да бъде преустановено незабавно и при необходимост да се започне подходяща алтернативна терапия.



Експозиция с AПРА по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай на експозиция с AПРА след втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали AПРА, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Налице е ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба по време на втория и третия триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия, което може да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия поради риска от намаляване на плазменния обем и плацентарна хипоерфузия, без да се наблюдава благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може се използва никакво друго лечение.

Кърмене

Антагонисти на ангиотензин II рецепторите (АПРА)

Тъй като липсват данни за Карзап Н по време на кърмене, употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид не се препоръчва. Препоръчва се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазиди във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да потиснат лактацията. Употребата на Карзап Н по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид, че при употреба на Карзап Н при шофиране и работа с машини е възможно понякога да настъпи замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид проявените нежеланите реакции са били леки до умерени. Спирането на лечението поради развитие на нежелани реакции е сходно за кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3 - 3,3%) и плацебо (2,7 - 4,3%).

В клинични проучвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, нежеланите реакции са били ограничени до такива, които са били съобщавани по време на лечение с кандесартан цилексетил и/или хидрохлоротиазид.

В дадената по-долу таблица са представени нежеланите лекарствени реакции на кандесартан цилексетил от клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит. В сборника анализ на



данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония, нежеланите реакции при кандесартан цилексетил се дефинират въз основа на честота на нежелани събития при прием на кандесартан цилексетил, по-висока с поне 1% от наблюдаваната при прием на плацебо.

Използваните в таблиците в точка 4.8 честоти са 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 (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

Системо-органен клас	Честота	Нежелан ефект
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишено ниво на чернодробни ензими, нарушения във функцията на черния дроб или хепатит
Нарушения на кожата или подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Нарушена бъбречна функция, включваща бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции при монотерапия с хидрохлоротиазид, обикновено при доза от 25 mg или по-висока.

Системо-органен клас	Честота	Нежелан ефект
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, костно-мозъчна депресия, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включващ хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, депресия, нервност
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, вертиго
	Редки	Парестезия



Системо-органен клас	Честота	Нежелан ефект
Нарушения на очите	Редки	Замъглено зрение
	С неизвестна честота	Остра миопия, остра затвореногълна глаукома, хороидален излив
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечна аритмия
Съдови нарушения	Нечести	Постурална хипотония
	Редки	Некротизиращ ангиит(васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторен дистрес (включващ пневмонит и белодробен едем)
	Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Анорексия, загуба на апетит, стомашно раздразнение, диария, констипация
	Редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Жълтеница(интрахепатална холестатична жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност
	Редки	Токсична епидермална некролиза
	С неизвестна честота	Системен лупус еритематозус, кожен лупус еритематозус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Глюкозурия
	Редки	Бъбречна дисфункция, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Слабост
	Редки	Треска
Изследвания	Чести	Повишения в холестерола и триглицеридите
	Редки	Хиперурикемия и повишени стойности на серумния креатинин

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

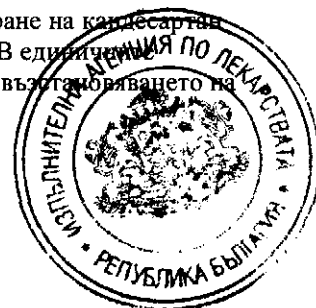
Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8 , 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

На базата на фармакологични съображения, основната проява на предозиране на кандесартан цилексетил е вероятно да бъде симптоматична хипотония или замаяване. В единични съобщения за случаи на предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите е било гладко.



Основната проява на предозиране на хидрохлоротиазид е интензивна загуба на течности и електролити. Могат да се наблюдават и симптоми като виене на свят, хипотония, жажда, тахикардия, камерна аритмия, седация/загуба на съзнание и мускулни крампи.

Поведение

Няма специфична информация относно лечението при предозиране кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид. Предлага се следните мерки в случай на предозиране.

Когато се налага, може да се обмисли предизвикване на повръщане или стомашна промивка. Ако се развие симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазмения обем чрез вливания - например на изотоничен физиологичен разтвор. Ако е необходимо, серумния електролитен и киселинен баланс трябва да бъдат проверени и коригирани. Може да се приложат симпатикомиметици, ако посочените по-горе мерки не са достатъчни.

Кандесартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа. Не е известно до каква степен хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (ARBs) и диуретици, АТС код: C09DA06

Механизъм на действие

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и участва в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той също така играе роля и в патогенезата на органна хипертрофия и крайно органно увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостероновата секреция, регулация на водно-солевата хомеостаза и стимулация на клетъчния растеж, се медирират чрез тип I (AT₁) рецептора.

Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е предлекарство, което се превръща бързо в активното вещество кандесартан, чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в гастроинтестиналния тракт. Кандесартан е AIIA, селективен спрямо AT₁ рецепторите, който се свързва здраво и бавно се освобождава от рецептора. Той няма агонистична активност.

Кандесартан не повлиява ACE или други ензимни системи, свързани с употребата на ACE инхибитори. Тъй като няма ефект върху разграждането на кинините или върху метаболизма на други субстанции като субстанция P, е малко вероятно AIIA да се свързва с кашлица. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан с ACE инхибитори, при получаващите кандесартан цилексетил пациенти честотата на развитие на кашлица е по-ниска. Кандесартан не се свързва с и не инхибира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са от значение за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът спрямо рецепторите за ангиотензин II (AT₁) води до дозозависимо повишаване на плазмените нива на ренина, ангиотензин I и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерона.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) еднократно дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, са оценени в рандомизирано клинично проучване при 4 937 пациенти в старческа възраст (70 - 89 години; 21% на възраст 80 и повече години) с лека до умерено тежка артериална хипертония, проследявани средно



3,7 години (Проучване върху когнитивните способности и прогноза при пациенти в старческа възраст (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне при нужда на друго антихипертензивно средство. Артериалното налягане показва понижаване от 166/90 до 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. По отношение на първичната крайна точка – значими сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, не-фатален инсулт и не-фатален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан събитията са 26,7 на 1 000 пациентогодини срещу 30,0 събития на 1 000 пациентогодини в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, p=0,19).

Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий в дисталните бъбречни тубули и подпомага екскрецията на натрий, хлорид и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се повишава дозо-зависимо, докато калцият се реабсорбира в по-голяма степен. Хидрохлоротиазид води до намаляване на плазмения обем и екстрацелуларната течност и с това намалява сърдечния дебит и кръвно налягане. Дългосрочна терапия с хидрохлоротиазид намалява периферното съпротивление на кръвоносните съдове, което спомага за понижаването на кръвното налягане.

Обширни клинични проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлортиазид понижава риска от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивни антихипертензивни ефекти.

При пациенти с хипертония, приложението на кандесартан цилексетил/хидрохлортиазид води до дозозависимо и дълготрайно понижаване на артериалното кръвно налягане, без рефлекторно увеличение на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или тежка хипотония при пръв прием или rebound ефект след прекратяване на лечението. След прилагане на еднократна доза кандесартан цилексетил/хидрохлортиазид, началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа. При продължително лечение максималното понижаване на кръвното налягане настъпва в рамките на 4 седмици и се поддържа такова по време на дългосрочна терапия. кандесартан цилексетил/хидрохлортиазид еднократно дневно осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане за 24 часа, с малка разлика между максималните и плато ефекти по време на дозовия интервал.

В двойно-сляпо рандомизирано проучване кандесартан цилексетил/хидрохлортиазид 16 mg/12,5 mg веднъж дневно понижава кръвното налягане значително повече и овладява значително повече пациенти, отколкото комбинацията лосартан/хидрохлортиазид 50 mg/12,5 mg веднъж дневно.

В двойно-слепи рандомизирани проучвания докладваните нежелани реакции, особено кашлица, са по-малко по време на лечението с кандесартан цилексетил/хидрохлортиазид, отколкото по време на лечението с комбинация от ACE инхибитор и хидрохлоротиазид.

В две клинични проучвания (рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с паралелни групи) съответно включили 275 и 1 524 рандомизирани пациенти, комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg, довела до понижаване на кръвното налягане съответно с 22/15 mmHg and 21/14 mmHg. Тези комбинации били значително по-ефективни от съответните монокомпоненти.

В рандомизирано, двойно сляпо, с паралелни групи проучване, включващ 1 975 рандомизирани пациенти, при които кръвното налягане не е било оптимално контролирано от 32 mg кандесартан цилексетил веднъж дневно, добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид довело до допълнително понижаване на кръвното налягане. Комбинацията кандесартан/хидрохлоротиазид 32 mg/25 mg била значително по-ефективна от комбинацията 32 mg/12,5 mg и средните стойности, с които се понижало кръвното налягане били съответно 16/10 mmHg и 13/9 mmHg.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Текущо глобално изпитване)



крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Клинично проучване за развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Кандесартан цилексетил/хидрохлортиазид е еднакво ефективен при пациенти, независимо от пола и възрастта.

В момента няма данни за използването на кандесартан цилексетил/хидрохлортиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, намалена левокамерна функция/застойна сърдечна недостатъчност или след инфаркт на миокарда.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременната употреба на кандесартан цилексетил и хидрохлортиазид няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти.

Абсорбция и разпределение

Кандесартан цилексетил

След перорален прием кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. След прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил, абсолютната биодостъпност на



кандесартан е приблизително 40%. Относителната бионаличност на таблетките в сравнение със същия перорален разтвор бионаличност на е приблизително 34% с минимална вариабилност. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се достига 3 - 4 часа след приема на таблетката. Плазмената концентрация на кандесартан нараства линейно с повишаване на дозата в рамките на терапевтичния интервал. Не са наблюдавани различия във фармакокинетиката на кандесартан в зависимост от пола. Площта под кривата плазмена концентрация – време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от приема на храна.

Кандесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (над 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се абсорбира бързо от гастроинтестиналния тракт и абсолютната му бионаличност е приблизително 70%. Едновременният прием с храна повишава абсорбцията на хидрохлоротиазид с около 15%. Бионаличността му може да се понижи при пациенти със сърдечна недостатъчност и изразен оток.

Свързването на хидрохлоротиазид с плазмените протеини е около 60%. Привидният обемът на разпределение е около 0,8 l/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан цилексетил

Кандесартан се елиминира предимно непроменен с урината и жлъчния сок, като само в малка степен се елиминира чрез чернодробна трансформация (CYP2C9). От наличните проучвания за взаимодействия няма данни за ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данните не се очаква *in vivo* да настъпи взаимодействие с лекарства, чието метаболизиране зависи от изоензимите на цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. При многократен прием не кумулира. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 часа) след прием на кандесартан цилексетил в комбинация с хидрохлоротиазид. Не настъпва допълнително акумулиране на кандесартан при продължителна употреба на комбинирани дози в сравнение с монотерапия.

Тоталният плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, при бъбречен клирънс около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се осъществява както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорален прием на маркиран с ¹⁴C кандесартан цилексетил, с урината се екскретира приблизително 26% от приетата доза като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато във фецеса се откриват приблизително 56% от дозата като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти изцяло като непроменено лекарство чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на хидрохлоротиазид е приблизително около 8 часа. Около 70% от пероралната доза се елиминира в урината до 48 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) след прием на хидрохлоротиазид в комбинация с кандесартан цилексетил. Не настъпва допълнително акумулиране на хидрохлоротиазид при продължителна употреба на комбинирани дози в сравнение с монотерапия.

Фармакокинетика при специални популации

Кандесартан цилексетил

В сравнение с млади хора, при пациенти в старческа възраст (над 65 години) C_{max} и AUC се повишават съответно с приблизително 50% и 80%. Обаче след приложена доза кандесартан цилексетил/хидрохлортиазид повлияването на артериалното налягане и развита на нежелани реакции са сходни при млади пациенти и такива в старческа възраст.



В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, при многократен прием от пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане, C_{\max} и AUC на кандесартан се повишават съответно с приблизително 50% и 70%, но $t_{1/2}$ не се повлиява. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. При пациенти с тежко бъбречно увреждане терминалният $t_{1/2}$ приблизително се удвоява. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В две клинични проучвания, като и в двете са включени пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, се установява повишаване на средната AUC на кандесартан – с приблизително 20% в едното проучване и 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Хидрохлоротиазид

Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на хидрохлоротиазид е удължен при пациенти с бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма качествено нови заключения относно токсичността на комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид в сравнение с тези, наблюдавани за всеки компонент поотделно. В предклиничните проучвания за безопасност, кандесартан във високи дози оказва влияние върху бъбреците и върху еритроцитните показатели при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижаване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит). Кандесартан индуцира ефекти върху бъбреците (като регенерация, дилатация и базофилия в тубулите, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) които може да са в следствие на хипотензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия. В допълнение, хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки. Тези промени се считат за следствие от фармакологичното действие на кандесартан и имат минимално клинично значение.

Наблюдавана е фетотоксичност при употреба на кандесартан в късна бременност. Добавянето на хидрохлоротиазид не оказало съществено влияние върху последиците за плода при проучвания при плъхове, мишки или зайци (вж. точка 4.6).

И кандесартан, и хидрохлоротиазид показват генотоксичност в много високи концентрации/дозы. Данни от *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност показват, че кандесартан е малко вероятно да оказва някакъв мутагенен и кластогенен ефект при условия на клинична употреба.

Липсват доказателства, че кандесартан е канцерогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза (E 463)
Кроскармелоза натрий (E 468)
Магнезиев стеарат (E 572)
Триетилов цитрат (E 1505)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC//Alu Blister

Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали следва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U Kabelovny 130,
102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20110651

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

Дата на първо разрешаване: 02.11.2011 г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 19.05.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04.05.2023 г.

