

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НИЗОРАЛ 200 mg таблетки
NIZORAL 200 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20010018

Разрешение № 11-13517 / 06.06.2011

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg кетоконазол (*ketconazole*).

За пълния списък на помощните вещества вж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове и разделени през средата с надпис "JANSSEN" от едната страна и "K/200" от обратната.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Поради съществуващия риск от сериозна хепатотоксичност и имайки предвид наличието на друга ефективна антимикотична терапия, НИЗОРАЛ таблетки трябва да се използват само, когато потенциалните ползи превишават потенциалните рискове.

Индикациите са:

Инфекции на кожата, косата и лигавиците, причинени от дерматофити и/или дрожди, които не могат да се лекуват локално, поради локализацията и обхвата на лезиите, или при дълбоки инфекции на кожата.

- дерматофитози;
- разноцветен лишей;
- фоликулит, причинен от *Malassezia*;
- кожна кандидоза;
- хронична лигавично-кожна кандидоза;
- орофарингеална и езофагеална кандидоза;
- хронична, рецидивираща вагинална кандидоза;

Системни гъбични инфекции

Кетоконазолът не прониква добре в централната нервна система. Следователно гъбичните менингити не трябва да се лекуват с перорален кетоконазол.

- Паракокцидиомикози;
- Хистоплазмози;
- Кокцидиомикози;
- Бластомикози.

4.2. Дозировка и начин на приложение

НИЗОРАЛ трябва да се приема по време на хранене с цел максимална резорбция.



- Инфекции на кожата, косата и лигавиците, причинени от дерматофити и/или дрожди, и системни инфекции, които не могат да се лекуват локално, поради локализацията и обхвата на лезиите, или при дълбоки инфекции на кожата.

Възрастни

Една таблетка (= 200 mg) веднъж дневно. При липса на очаквания резултат с тази дозировка, тя трябва да се увеличи на две таблетки (= 400 mg) веднъж дневно.

- Възрастни с вагинални кандидомикози: две таблетки (= 400 mg) веднъж дневно.

Деца

- Деца с тегло от 15 до 30 кг: половин таблетка (= 100 mg) веднъж дневно
- Деца с тегло над 30 кг: както при възрастни.

Обичайната продължителност на лечението е както следва:

- Вагинални кандидомикози: 5 последователни дни;
- Кожни микози, причинени от дерматофити: прикл. 4 седмици;
- Разноцветен лишей: 10 дни;
- Орални и кожни микози, причинени от кандида: 2-3 седмици;
- Инфекции на косата: 1-2 месеца;
- Параконцидиомикоза, хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза: обичайната продължителност на лечението е 6 месеца.

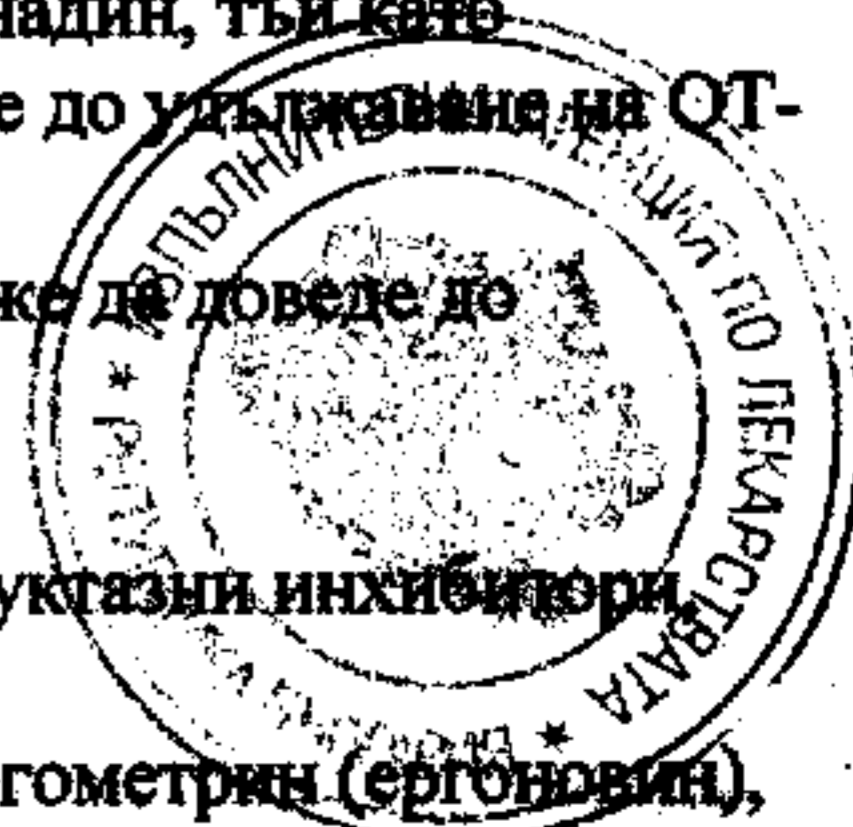
При всички показания, лечението трябва да продължи без прекъсване, докато клиничните показатели или лабораторните тестове покажат, че гъбичната инфекция е излекувана. Недостатъчната продължителност на лечението може да доведе до повторно възникване на инфекцията. Въпреки това, при признаци и симптоми предполагащи хепатит, като анорексия, гадене, повръщане, умора, жълтеница, стомашни болки или тъмна урина, лечението трябва да бъде спряно незабавно и се направят чернодробни изследвания.

Употреба при специални групи пациенти: Чернодробни увреждания (вж. точка. 4.3. Противопоказания)

4.3. Противопоказания

НИЗОРАЛ таблетки е противопоказан в следните случаи:

- При пациенти с известна свръхчувствителност към кетоконазол или към някое от помощните вещества;
- При пациенти с остро или хронично чернодробно заболяване;
- Едновременна употреба на НИЗОРАЛ таблетки със субстрати на СYP3A4 като астемизол, бепридил, цизаприд, дизопирамид, дофетилид, халофантрин, левацетилметадол, (левометадил), мизоластин, хинидин, пимозид, сертиндол или терфенадин, тъй като увеличената плазмена концентрация на тези продукти може да доведе до удължаване на QT-интервала и рядко до поява на torsades de pointes.
- Едновременна употреба с домперидон, тъй като тази комбинация може да доведе до удължаване на QT- интервала;
- Едновременна употреба с триазолам и перорален мидазолам;
- Едновременна употреба с СYP3A4 метаболизираните HMG-CoA редуктазни инхибитори като симвастатин и ловастатин;
- Едновременна употреба с ергоалкалоиди, като дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин и метилергометрин (метилергоновин);
- Едновременна употреба с низолдипин;



- Едновременна употреба с еплеренон;
- Едновременна употреба с иринотекан;
- Едновременна употреба с еверолимус.

Вж. също точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради съществуващия риск от сериозна хепатотоксичност и имайки предвид наличието на друга ефективна антимикотична терапия, НИЗОРАЛ таблетки трябва да се използват само, когато потенциалните ползи превишават потенциалните рискове.

За да се изключи остро или хронично чернодробно заболяване, чернодробната функция трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това редовно да се проследява по време на лечението при начални признаци или симптоми на възможна хепатотоксичност.

Чернодробна токсичност

При перорална употреба на кетоконазол се съобщава за много редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително случаи с летален изход, както и такива, които са изисквали чернодробна трансплантация (вж. точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Някои пациенти не са имали обичайните рискови фактори за чернодробно заболяване. Съобщените случаи са били наблюдавани през първия месец от лечението, включително някои през първата седмица.

Кумулативната лечебна доза е рисков фактор за сериозна хепатотоксичност.

Чернодробната функция трябва да се проследява при всички пациенти, получаващи терапия с НИЗОРАЛ таблетки (вж. *Мониторирание на чернодробната функция*).

От пациентите трябва да се изисква незабавно да съобщават на техния лекар симптоми, предполагащи хепатит, каквито са анорексия, гадене, повръщане, умора, жълтеница, коремна болка или тъмна урина. При такива пациенти лечението трябва да се преустанови незабавно и да се назначи изследване на чернодробната им функция.

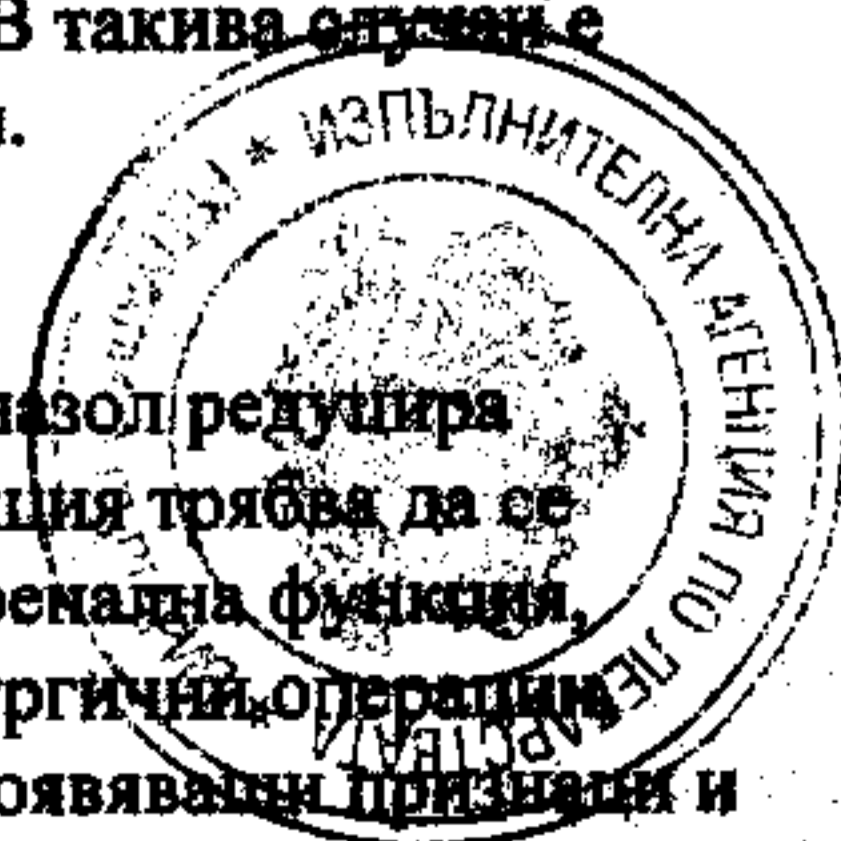
Мониторирание на чернодробната функция

При всички пациенти, получаващи лечение с НИЗОРАЛ таблетки трябва да се мониторира чернодробната функция. За да се изключи остро или хронично чернодробно заболяване, чернодробната функция трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това редовно да се проследява по време на лечението при начални признаци или симптоми на възможна хепатотоксичност. (вж. точка 4.3 Противопоказания) Когато чернодробните тестове покажат чернодробно увреждане, лечението трябва да бъде незабавно преустановено.

При пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими или такива, при които има показания за чернодробна токсичност от други лекарства лечението не трябва да се започва, освен ако очакваната полза надвишава риска от чернодробно увреждане. В такива случаи е необходимо стриктно да се мониторира нивата на чернодробните ензими.

Мониторирание на адреналната функция

При доброволци, приемащи дневна доза от 400 mg или по-висока, кетоконазол редуцира кортизоловия отговор при АСТН стимулация. Ето защо адреналната функция трябва да се мониторира при пациенти с адренална недостатъчност или с гранична адренална функция, например при пациенти подложени на продължителен стрес (големи хирургични операции, интензивно лечение и др.), и при пациенти на продължителна терапия, проявяващи признаци и симптоми, предполагащи адренална недостатъчност.



Употреба при деца

Няма достатъчно данни за употребата на НИЗОРАЛ таблетки при деца под 15 kg. Затова не се препоръчва приложението на НИЗОРАЛ таблетки при малки деца.

Намалена стомашна киселинност

Резорбцията на НИЗОРАЛ таблетки се намалява в случаите на намалена стомашна киселинност. Пациентите, получаващи едновременно и медикаменти, неутрализиращи киселините (напр. алуминиев хидроксид), трябва да приемат тези агенти поне два часа след приема на НИЗОРАЛ. При пациенти с ахлорхидрия, каквито са някои пациенти със СПИН или такива, приемащи супресори на киселинната секреция (например H₂-блокери, инхибитори на протонната помпа) е препоръчително НИЗОРАЛ таблетки да се дават с Кока-кола.

Потенциал за лекарствени взаимодействия

НИЗОРАЛ таблетки има потенциал да влиза в клинично значими взаимодействия с други лекарства (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Помощни вещества:

НИЗОРАЛ таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

• Лекарства, повлияващи абсорбцията на кетоконазол:

Лекарствата, които понижават стомашната киселинност, нарушават абсорбцията на кетоконазол (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

• Лекарства, повлияващи метаболизма на кетоконазол:

Кетоконазол се метаболизира главно чрез цитохром CYP3A4.

Лекарства ензимни индуктори като рифампицин, рифабутин, карбамазепин, изониазид, невирапин и фенитоин намаляват значимо бионаличността на кетоконазол. Комбинацията на кетоконазол с мощни ензимни индуктори не се препоръчва.

Ритонавир увеличава бионаличността на кетоконазол. Следователно когато се прилага едновременно е необходимо намаляване дозата на кетоконазол.

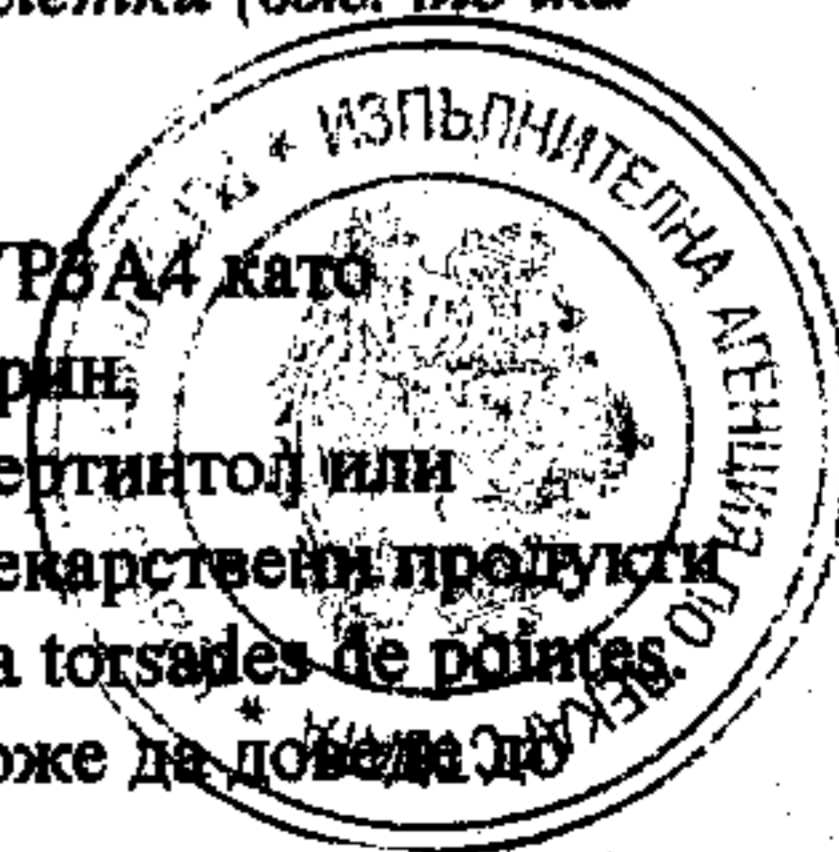
• Влияние на кетоконазол върху метаболизма на други лекарства:

Кетоконазол може да инхибира метаболизма на лекарства, метаболизиращи се чрез някои чернодробни P450 ензими, по специално от групата на CYP 3A. Това може да доведе до увеличаване и/или удължаване на техните ефекти, включително и на нежеланите им реакции.

Такива са следните примери:

Лекарства, противопоказани за едновременна употреба с НИЗОРАЛ таблетки (вж. точка 4.3. "Противопоказания"):

- Едновременна употреба на НИЗОРАЛ таблетки със субстрати на CYP3A4 като астемизол, бепридил, цизаприд, дизопирамид, дофетилид, халофантрин, левацетилметадол, (левометадил), мизоластин, хинидин, пимозид, септинтол или терфенадин, тъй като увеличената плазмена концентрация на тези лекарствени продукти може да доведе до удължаване на QT- интервала и рядко до поява на torsades de pointes.
- Едновременна употреба с домперидон, тъй като тази комбинация може да доведе до удължаване на QT- интервала;
- Противопоказана е едновременна употреба с триазолам и перорален мидазолам;



- Противопоказана е едновременна употреба с СYP3A4 метаболизираните HMG-CoA редуктазни инхибитори, като симвастатин и ловастатин;
- Противопоказана е едновременна употреба с ергоалкалоиди, като дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин и метилергометрин (метилергоновин);
- Противопоказана е едновременна употреба с низолдипин;
- Противопоказана е едновременна употреба с еплеренон;
- Противопоказана е едновременна употреба с иринотекан;
- Противопоказана е едновременна употреба с еверолимус.

Лекарства, които трябва с внимание да се комбинират с перорален кетоконазол и чиито плазмени концентрации, ефекти или нежелани реакции трябва да бъдат наблюдавани. Техните дозировки трябва да бъдат редуцирани при едновременното им приложение с кетоконазол, ако се налага. Това се налага при едновременно приложение.

Такива са следните примери:

- Перорални антикоагуланти;
- HIV протеазни инхибитори като индинавир, саквинавир;
- Някои противотуморни средства като винка алкалоиди, бусулфан, доцетаксел, ерлотиниб и иманитиб;
- Метаболизирани от СYP3A4 блокери на калциевите канали като дихидропиридинови и евентуално верапамил;
- Някои имunosупресивни средства: циклоспорин, такролимус, рапамицин = сиролимус;
- Някои метаболизирани се от СYP3A4 редуктазни инхибитори HMG-CoA като аторвастатин;
- Някои глюкокортикостероиди като будезонид, флутиказон, дексаметазон и метилпреднизолон;
- Дигоксин (чрез инхибиране на Р-гликопротеина);
- Други: алфентанил, алпразолам, бротизолам, буспирон, карбамазепин, цилостазол, ебастин, елетриптан, фентанил, интравенозен мидазолам, кветиапин ребоксетин, репаглинид, рифабутин, силденафил, солифенацин толтеродин, триметрексат.

Събщени са редки случаи на дисулфирам-подобни реакции към алкохол, характеризирани се със зачервяване, обрив, периферен оток, гадене и главоболие. Всички симптоми отзвучават напълно до няколко часа.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Информацията за употреба на НИЗОРАЛ таблетки по време на бременност е недостатъчна. Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3. Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Ето защо НИЗОРАЛ таблетки не трябва да се използват по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката надвишава възможния риск за плода.

Кърмене

Тъй като НИЗОРАЛ таблетки се отделя в човешкото мляко, майките, подложени на лечение с него, не трябва да кърмят.

Преди да се започне лечение с кетоконазол трябва да се изключи бременност.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на НИЗОРАЛ таблетки е оценена при 4735 пациенти, участвали в 92 клинични проучвания. НИЗОРАЛ таблетки са прилагани за лечение на гъбична инфекция или при здрави доброволци.

Въз основа на обобщените данни за безопасност от тези клинични проучвания най-често съобщаваните (честота $\geq 1\%$) нежелани лекарствени реакции са: гадене (2,5%), главоболие (2,4%), диария (1,8%), болка в корема (1,2%) и абнормна чернодробна функция (1,2%).

В таблицата по-долу са представени нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употребата на НИЗОРАЛ таблетки при клинични проучвания или при постмаркетингови наблюдения, включително и горепосочените реакции. Използваните категории на честота са в съответствие със следната конвенция:

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 $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции			
	Категория честота			
	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция	Алергични състояния, включващи: Анафилактичен шок Анафилактични реакции Ангионевротичен едем
Нарушения на ендокринната система		Гинекомастия		Адренална недостатъчност
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия Хиперлипидемия Повишен апетит	Алкохолна непоносимост	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Световъртеж Сомнолентност	Парестезия	Обратимо увеличение на вътречерепното налягане (напр. папилоедем, изпъкнала фонтанела при новородени)
Психични нарушения		Нервност	Безсъние	
Нарушения на очите			Фотофобия	
Съдови нарушения			Ортостатична хипотония	
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения			Епистаксис	
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема Диария Гадене	Болка в горната част на корема Запек	Промяна в цвета на езика	



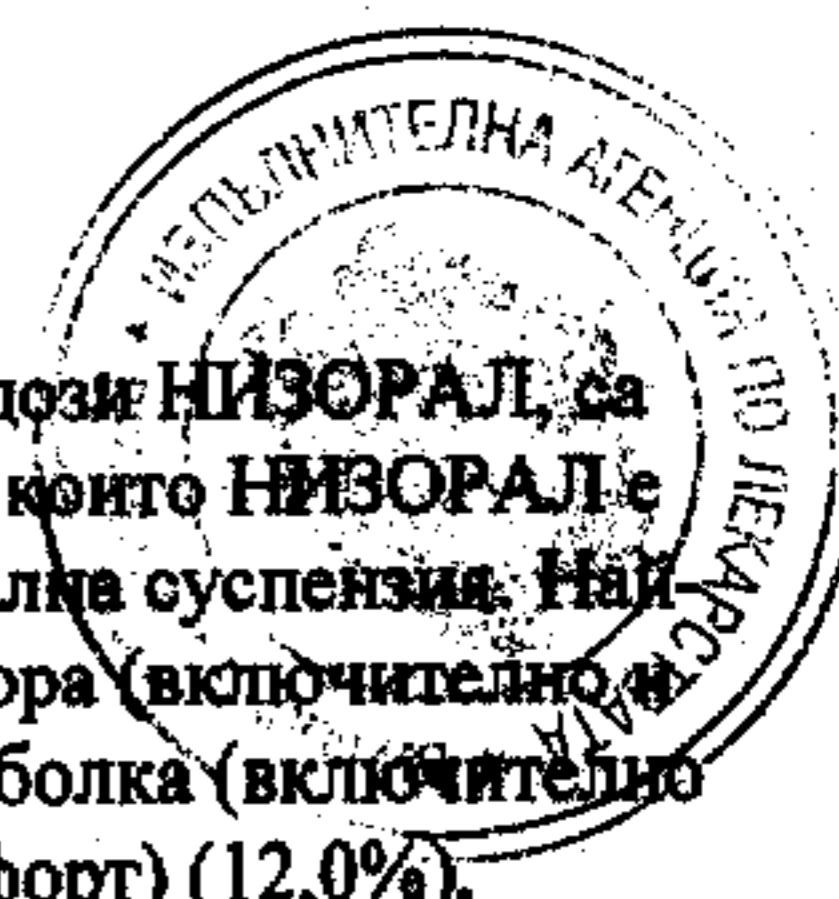
		Сухота в устата Дизгеузия Диспепсия Флатуленция Повръщане		
Хепато-биларни нарушения	Абнормна чернодробна функция		Хепатит Жълтеница	Сериозна хепатотоксичност, включително: Холестатичен хепатит Чернодробна некроза, потвърдена с биопсия Цироза Чернодробна недостатъчност, включително и случаи, завършващи с трансплантация или смърт.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив Уртикария	Алоpecia Дерматит Еритем Еритема мултиформе Ксеродерма	Фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		Артралгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менструални нарушения		Еректилна дисфункция; При дози, по-високи от препоръчаната терапевтична доза от 200 или 400 mg дневно азоспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Втрисане Умора Неразположение Пирексия	Горещи вълни Периферен едем	
Изследвания			Намален брой на тромбоцитите	

4.9. Предозиране

Не е известен антидот на кетоконазол.

Симптоми:

Нежелани лекарствени реакции, съобщени от пациенти, приемали високи дози НИЗОРАЛ, са докладвани в 6 клинични проучвания с участието на общо 459 пациенти, в които НИЗОРАЛ е прилаган в дози от 1200 mg дневно под формата на таблетки или на перорална суспензия. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са: гадене (27,2%), умора (включително и сомнолентност и летаргия) (14,2%), повръщане (12,6%), стомашно-чревна болка (включително и кореман дискомфорт, стомашно-чревно разстройство, стомашен дискомфорт) (12,0%), анорексия (включително и намалено тегло, намален апетит) (7,4%), горещи вълни



(включително и хиперхидроза) (6,3%), едем (5,7%), гинекомастия (4,8%), обрив (включително и екзема, пурпура, дерматит) (3,3%), диария (2,2%), главоболие (2,0%), дизгеузия (1,3%) и алопеция (1,1%).

Лечение:

В случай на неволно остро предозирание трябва да бъдат предприети поддържащи и симптоматични мерки. През първия час след предозирането може да се приложи активен въглен. Ако се счита за необходимо, може да бъде извършена стомашна промивка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична класификация: антимикотик за системна употреба, имидазолови производни
АТС код: J02A B02

Кетоконазол е синтетично имидазол-диоксоланово производно с фунгицидно или фунгистатично действие срещу дерматофити, дрожди (*Candida*, *Malassezia*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), диморфни гъбички и еумицети. По-слабо се повлияват: *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*, някои *Dematiaceae*, *Mucor spp.* и други фикомицети, с изключение на *Entomophthorales*.

Кетоконазол инхибира биосинтезата на ергостерол в гъбичките и изменя състава на други липидни компоненти в мембраната.

Данни от някои проведени клинични фармакокинетични/фармакодинамични проучвания и проучвания за лекарствени взаимодействия предполагат, че перорален прием на кетоконазол от 200 mg два пъти дневно, приеман в продължение на 3-7 дни може да доведе до леко удължаване на QTc интервала: средно максимално увеличение от около 6 до 12 милисекунди е наблюдавано при пикови плазмени нива, около 1-4 часа след прием на кетоконазол. Това леко увеличение на QTc интервала няма клинична значимост.

При терапевтична доза от 200 mg веднъж дневно, може да се наблюдава временно понижаване в плазмените концентрации на тестостерона. Концентрациите на тестостерона се нормализират в рамките на 24 часа след прием на кетоконазол. При дългосрочна терапия със същата доза, концентрациите на тестостерона не се отличават значително от контролните.

При доброволци, приемащи дневна доза от 400 mg или по-висока, кетоконазол редуцира кортизоловия отговор при АСТН стимулация (вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

5.2. Фармакокинетични свойства

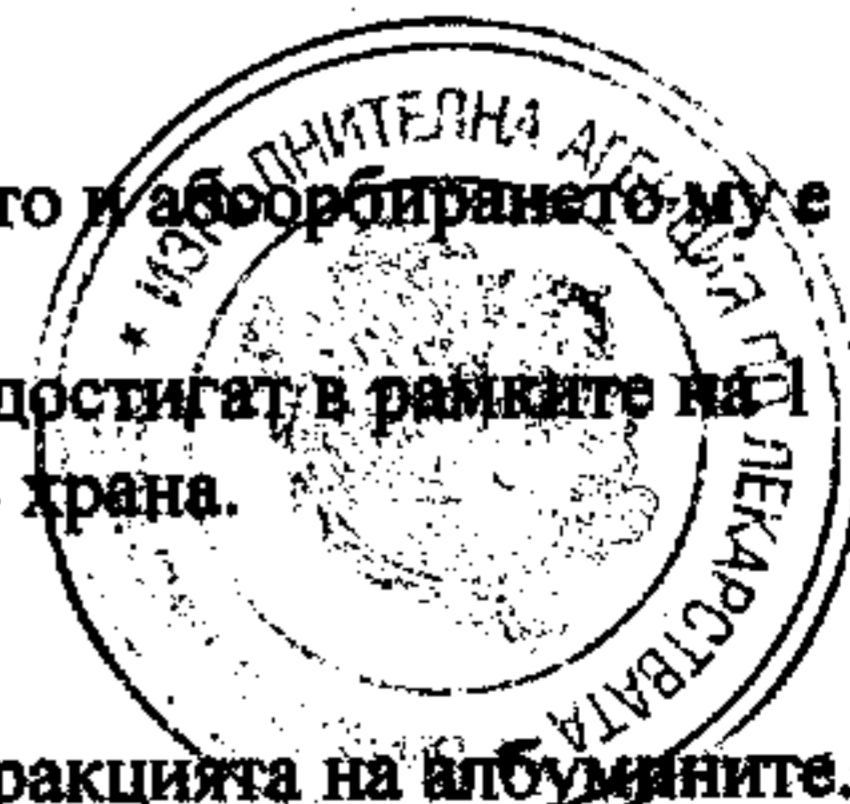
Абсорбция

Кетоконазол е слабо двусосновно вещество и поради това за разтварянето и абсорбирането му е необходима киселинност.

Средни пикови плазмени концентрации от приблизително 3,5 µg/ml се достигат в рамките на 1 до 2 часа след перорален прием на еднократна доза от 200 mg, приета с храна.

Разпределение

In vitro свързването с плазмените протеини е около 99%, предимно с фракцията на албумините. Кетоконазол се разпределя в почти всички тъкани на организма, но само незначителна част достига цереброспиналната течност.



Метаболизъм

След резорбиране от стомашно-чревния тракт кетоконазол се превръща в няколко неактивни метаболита. Основните идентифицирани пътища на метаболизма са окисление и разпадане на имидазоловите и пиперазиновите пръстени от чернодробните микрозомални ензими. В допълнение се извършва и окислително О-деалкилиране и ароматно хидроксилиране. Не е известно кетоконазол да индуцира собствения си метаболизъм.

Елиминация

Елиминирането от плазмата е бифазно с полуживот от 2 часа през първите 10 часа и от 8 часа впоследствие.

Около 13% от дозата се екскретира в урината, от която 2 до 4% е непроменено лекарство. Основният път за екскреция е през жлъчката в чревния тракт.

Състояния при специални групи пациенти

При пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност цялостната фармакокинетика на кетоконазол не се различава значително от здрави пациенти (*виж точки 4.3.*

“Противопоказания” и 4.4. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Кетоконазол е проучван в стандартни предклинични изпитвания за безопасност.

Хепатотоксични ефекти са наблюдавани при 12-месечно с повтарящи се дози проучване при кучета.

Наблюдавани са леки патологични промени в бъбреците, надбъбречните жлези и яйчниците при 18-месечно с повтарящи се дози проучване при плъхове. Също така е наблюдавано увеличение на костната чупливост при женски плъхове. Така нареченото ниво на ненаблюдавани нежелани реакции (No Observed Adverse effect Level – NOAEL) и при двете проучвания е 10 mg/kg/ден.

В проучвания за репродуктивност при много високи, токсични за майката дози (80 mg/kg/ден и по-високи), кетоконазол намалява фертилитета при женски плъхове и предизвиква ембриотоксичност и тератогенен ефект (олигодактилия и синдактилия) при кученцата.

В доза 40 mg/kg при плъхове и зайци, кетоконазол не е проявявал ембриотоксичност, тератогенен ефект и ефект върху фертилитета. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при мишки при тествани дози до максимум 160 mg/kg.

Кетоконазол не е карциногенен или генотоксичен.

Електрофизиологични проучвания показват, че кетоконазол инхибира бързо активиращата компонента на забавения сърдечен калиев поток удължавайки продължителността на акционния потенциал и може да удължи QTc интервала.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Лактоза монохидрат
Поливидон
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоидален безводен
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости



Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

Блистери с 30 таблетки от 200 mg.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson d.o.o.

Šmartinska cesta 53

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010018

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

Дата на първо разрешение: 2 октомври 1992г.

Дата на последно подновяване: 28 април 2006г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2011

