

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рабезол 10 mg стомашно-устойчиви таблетки
Рабезол 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

Rabazol 10 mg gastro-resistant tablets
Rabazol 20 mg gastro-resistant tablets

ЕВРОПЕЙСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Европейска характеристика на продукта - Приложение 1	
Имя Рег. №	20100631-32
Разрешение №	Р-10878-9.05.10.2010
Дата Валидност	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 mg: Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 10 mg рабепразол натрий (*rabeprazole sodium*).

20 mg: Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 20 mg рабепразол натрий (*rabeprazole sodium*).

Помощни вещества

10 mg: Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 0,34 mg лактоза.

20 mg: Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 0,68 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

10 mg: Розова, кръгла таблетка, с означение с черно мастило "N" и "10" от едната страна.

20 mg: Жълта, кръгла таблетка с означение с черно мастило "93" от едната страна и "64" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рабепразол е показан за лечение на :

- Активна дуоденална язва
- Активна доброкачествена язва на стомаха
- Симптоматична ерозивна или улцеративна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).
- Продължително лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (поддържащо лечение на ГЕРБ).
- Симптоматично лечение на умерена до много тежка гастро-езофагеална рефлуксна болест (симптоматично лечение на ГЕРБ)
- Синдром на Zollinger-Ellison
- В комбинация с подходящ антибактериален терапевтичен режим за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с пептична язвена болест (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни/Пациенти в старческа възраст

Активна дуоденална язва и активна доброкачествена стомашна язва

Препоръчителната перорална доза за двете заболявания е 20 mg веднъж дневно сутрин.

Повечето пациенти с активна дуоденална язва оздравяват за четири седмици. Все пак, за да оздравеят някои пациенти може да се нуждаят от допълнителна терапия за четири седмици.

Повечето пациенти с активна доброкачествена стомашна язва оздравяват в рамките на шест седмици. Все пак, малък брой пациенти може да се нуждаят от допълнителни шест седмици лечение за да оздравеят.

Ерозивна или улцеративна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

Препоръчаната перорална доза за това състояние е 20 mg, приемана веднъж дневно за четири до осем седмици.

Продължително лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (поддържащо лечение на ГЕРБ)

За продължително лечение, в зависимост от индивидуалната чувствителност на пациента, може да се използва поддържаща доза от 10 mg или 20 mg веднъж дневно.

Симптоматично лечение на умерена до много тежка гастро-езофагеална рефлуксна болест (симптоматично лечение на ГЕРБ)

При пациенти без езофagit 10 mg веднъж дневно. Ако в продължение на четири седмици не се постигне ефективен контрол на симптомите, пациентът трябва да бъде подложен на допълнителни изследвания. След изчезване на симптомите, контрол върху оплакванията може да се поддържа чрез прилагане на 10 mg веднъж дневно при необходимост.

Синдром на Zollinger-Ellison

Препоръчителната начална доза при възрастни е 60 mg веднъж дневно. Дозата може да се повишава постепенно до 120 mg дневно, като се имат предвид индивидуалните нужди на пациента. Може да се дава еднократна дневна доза от до 100 mg дневно. Дозата от 120 mg трябва да се дава в отделни дози от по 60 mg два пъти дневно. Лечението трябва да продължи толкова дълго, колкото е клинично показано.

Ерадикация на H. pylori

Пациентите с инфекция от *H. pylori* подлежат на ерадираща терапия. Препоръчва се следната комбинация, която се дава в продължение на 7 дни.

Рабепразол натрий 20 mg два пъти дневно + кларитромицин 500 mg два пъти дневно и амоксицилин 1 g два пъти дневно.

При показанията, които изискват приложение веднъж дневно, рабепразол натрий трябва да се приема сутрин преди храна; въпреки че времето на приемане и храната не са имали ефект върху активността, този режим ще подобри терапевтичния комплаянс.

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че таблетките не трябва да се дъвчат или разтрошават, а трябва да се поглъщат цели.

Пациенти с увредена бъбречна и чернодробна функция

За пациенти с увредена бъбречна и чернодробна функция не е необходимо адаптиране на дозата.

За употребата на рабепразол натрий при лечение на пациенти с тежко увредена чернодробна функция, вижте точка 4.4

Деца

Рабепразол натрий не се препоръчва при деца, поради липса на опит в тази възрастова група.

4.3 Противопоказания

Рабепразол натрий е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към рабепразол натрий или към някое от помощните вещества.

Рабепразол натрий е противопоказан по време на бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматичният отговор на терапия с рабепразол натрий не е прогностичен фактор за наличието на стомашна или езофагеална неоплазия, поради което възможността за наличие на злокачествено заболяване не трябва да се изключва преди започване на лечение с рабепразол натрий.

Пациентите на продължително лечение (и особено тези лекувани за повече от една година) подлежат на системен контрол.

Не може да се изключи вероятността от кръстосана свръхчувствителност към други инхибитори на протонната помпа или субституирани бензимидазоли.

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че таблетките не трябва да дъвчат или разтрошават, а трябва да се поглъщат цели.

Рабепразол натрий не се препоръчва за употреба при деца, тъй като няма опит от употребата му в тази възрастова група.

Били са получени постмаркетингови съобщения за кръвни дискразии (тромбоцитопения и неутропения). В по-голямата част от случаите, при които не е била идентифицирана друга етиологична причина, събитията са били неусложнени и са изчезнали при спиране на рабепразол.

По време на клинични изпитвания както и в постмаркетинговия период, са били съобщени аномалии на чернодробните ензими. В по-голямата част от случаите, при които не е била идентифицирана алтернативна етиологична причина, събитията са били неусложнени и са изчезнали след спиране приема на рабепразол.

В едно изпитване, сравняващо пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане спрямо такива с нормални контроли по отношение на възраст и пол, не са били установени доказателства за значими проблеми, дължащи се на лекарствената безопасност. Все пак, въпреки че няма клинични данни от употребата на рабепразол натрий в лечението на пациенти с тежка чернодробна дисфункция, лекарят трябва да бъде особено предпазлив при започване на лечение с рабепразол натрий при такива пациенти.

Едновременното приложение на атазанавир и рабепразол натрий не се препоръчва (вж. точка 4.5). Пациенти с редки наследствени заболявания, протичащи с галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рабепразол натрий предизвиква дълбоко и дълго продължаващо инхибиране на секрецията на стомашна киселина. Може да се появи взаимодействие със съединения, чиято абсорбция е рН-зависима. Едновременното приложение на рабепразол натрий с кетоконазол или итраконазол, може да предизвика значително понижаване на антифунгалните плазмени нива. По тази причина, отделните пациенти, които приемат кетоконазол или итраконазол заедно с рабепразол

натрий се нуждаят от мониториране, за да се определи необходимостта от адаптиране на дозата.

В клинични изпитвания, в които едновременно са използвани антиациди и рабепразол натрий, както и в едно специфично изпитване за лекарствени взаимодействия, не са били наблюдавани взаимодействия с течни антиациди.

Едновременното приложение на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg с омепразол (40 mg веднъж дневно) или атазанавир 400 mg с лансопризол (60 mg веднъж дневно) на здрави доброволци, е довело до съществено намаление на експозицията на атазанавир. Абсорбцията на атазанавир е зависима от рН. Въпреки че не са били проучени, при други инхибитори на протонната помпа се очакват сходни резултати. По тази причина ИПП включително рабепразол, не трябва да се прилагат едновременно с атазанавир (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за безопасността на рабепразол при бременни жени. Изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не са дали доказателства за увреждане на фертилитета или плода, дължащи се на рабепразол натрий, въпреки че при плъхове е било наблюдавано лекостепенно фетоплацентарно преминаване. Рабепразол натрий е противопоказан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали рабепразол се екскретира в кърмата при хора. Не са били провеждани изпитвания при жени, които кърмят. Все пак рабепразол натрий се екскретира в млякото на плъхове. Поради това рабепразол натрий не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като се имат предвид фармакодинамичните характеристики и профилът на нежеланите реакции, се счита че вероятността рабепразол натрий да предизвика нарушения в способността за шофиране и работа с машини е много малка. Ако въпреки това бдителността на пациента е намалена вследствие на сънливост, се препоръчва шофирането и работата с машини да се избягват.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на контролирани клинични изпитвания с рабепразол са били главоболие, диария, коремна болка, астения, флатуленция, обрив и сухота в устата. Голяма част от нежеланите събития получени по време на клинични изпитвания са били леки до умерени по тежест и преходни по своята природа.

От постмаркетинговия опит са били установени следните нежелани събития. Честотата им е била определена като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекции				

Нарушения на кръвта и лимфната система			Неутропения Левкопения Тромбоцитопения Левкоцитоза		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност*, **		
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия		
Психиатрични и нарушения	Безсъние	Нервност	Депресия		Обърканост
Нарушения на нервната система	Главоболие замаяност	Сънливост			
Нарушения на окото			Зрителни нарушения		
Съдови нарушения					Периферен оток
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица Фарингит Ринит	Бронхит Синузит			
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене Коремна болка Констипация Флатуленция	Диспепсия Сухота в устата Оригване	Гастрит Стоматит Нарушения на вкуса		
Хепато-билиарни нарушения			Хепатит Жълтеница Чернодробна енцефалопатия***		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Еритема**	Пруритус Изпотяване Булозни реакции**	Еритема мултиформе Токсична епидермална некролиза (TEN), Синдром на Stevens-Johnson	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Неспецифични болки Болка в гърба	Миалгия Спазми на долните крайници Артралгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инфекции на пикочните пътища	Интерстициален нефрит		

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения Грипоподобен синдром	Болка в гърдите Студени тръпки Пирексия			
Изследвания		Повишени стойности на чернодробните ензими***	Повишаване на теллото		

* Включително оток на лицето, хипотония и диспнея

** Еритема, булзни реакции и реакции на свръхчувствителност обикновено изчезват след спиране на терапията.

*** При пациенти с подлежаща чернодробна цироза са били получени редки съобщения на чернодробна енцефалопатия. Препоръчва се по време на лечението на пациенти с тежка чернодробна дисфункция, лекуващият лекар да бъде особено предпазлив при започване на лечението с рабепразол натрий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Опитът с преднамерено или случайно предозиране е ограничен. Максималната доза не трябва да превишава 60 mg два пъти дневно или 160 mg веднъж дневно. Ефектите обикновено са минимални, представляват известния профил на нежеланите събития и са обратими без допълнителна лекарска намеса. Не е известен специфичен антидот. Рабепразол натрий се свързва в голяма степен с плазмените протеини и поради това не подлежи на диализа. Както при всички случаи на предозиране, лечението трябва да включва симптоматични и общоукрепващи средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Храносмилателен тракт и метаболизъм, Лекарства за пептична язва и гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), инхибитори на протонната помпа

АТС код: A02B C04

Механизъм на действие

Рабепразол натрий принадлежи към клас антисекреторни съединения, субституирани бензимидазоли, който не притежава антихолинергични свойства, нито е H₂ хистаминов антагонист, но потиска секрецията на солна киселина в стомаха чрез специфично блокиране на ензима H⁺/K⁺-АТФаза (киселината или протонна помпа). Ефектът е свързан с дозата и води до инхибиране както на базалната, така и на стимулираната секреция на киселина независимо от стимула. ПИЗпитванията при животни са показали, че след приложение рабепразол натрий бързо изчезва от плазмата и стомашната лигавица. Като слаба база, рабепразол се абсорбира бързо във всякаква доза и се концентрира в киселата среда на париеталните клетки. Рабепразол се конвертира до активна сулфонамидна форма чрез протонация и впоследствие реагира с присъстващите цистеини на протонната помпа.

Антисекреторна активност

След перорално приложение на 20 mg рабепразол натрий, началото на антисекреторния ефект настъпва в рамките на един час, с максимален ефект наблюдаван в рамките на два до четири часа. Инхибирането на базалната и стимулираната от храна киселинна секреция 23 часа след първата доза рабепразол натрий са 69% и съответно 82%, а продължителността на инхибирането е до 48 часа. Инхибиторният ефект на рабепразол натрий по отношение на киселинната секреция се повишава леко при многократно приложение веднъж дневно, като стационарно състояние се постига след три дни. При спиране на лекарството секреторната активност се нормализира за 2 до 3 дни.

Ефекти върху серумния гастрин

В клинични изпитвания пациентите са получавали 10 или 20 mg рабепразол натрий веднъж дневно, в продължение на до 43 месеца. Нивата на серумния гастрин са се повишавали през първите 2 до 8 седмици, като това отразява инхибиторните ефекти върху киселинната секреция и остават стабилни по време на лечението. Стойностите на гастрин са се върнали до нивата отпреди лечението обикновено за 1 до 2 седмици след спиране на терапията.

Изследването на биопсични проби от човешка стомашна лигавица получени от антрума и фундуса на повече от 500 пациенти, получаващи рабепразол или лечение с активен компаратор за до 8 седмици, не са открили промени в ЕСL клетъчната хистология, степента на гастрита, честотата на атрофичен гастрит, интестинална метаплазия или разпределението на инфекцията с *H. pylori*. При повече от 250 пациенти след терапия продължаваща 36 месеца, не са били наблюдавани съществени промени в находките наблюдавани при изходните изследвания.

Други ефекти

Досега не са били установени ефекти на рабепразол натрий върху ЦНС, сърдечно-съдовата и респираторната системи. Рабепразол натрий прилаган в перорални дози от 20 mg в продължение на 2 седмици, няма ефект върху тироидната функция, въглехидратния метаболизъм или циркулаторните нива на паратироидните хормони, кортизол, естроген, тестостерон, пролактин, холецистокинин, секретин, глюкагон, фоликулостимулиращия хормон (ФСХ), лутеинизиращия хормон (ЛХ), ренин, алдостерон или соматотропния хормон.

Изпитвания при здрави доброволци са показали, че рабепразол натрий не проявява клинично значими взаимодействия с амоксицилин. Рабепразол няма нежелано влияние върху плазмените концентрации на амоксицилин или кларитромицин, ако се прилагат едновременно за ерадикация на стомашно-чревна инфекция с *H. pylori*.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Рабезол е форма на ентеро-солвентна (стомашно-устойчива) таблетка на рабепразол натрий. Това се налага, тъй като рабепразол е киселинно неустойчив. Поради това абсорбцията на рабепразол започва едва след като таблетката напусне стомаха. Абсорбцията е бърза, с пикови плазмени нива на рабепразол приблизително 3,5 часа след доза от 20 mg. В дозовия интервал от 10 mg до 40 mg, пиковите плазмени концентрации (C_{max}) на рабепразол и АUC са линейни. Абсолютната бионаличност на перорална доза от 20 mg (в сравнение с интравенозно приложение) е около 52% поради обширния пресистемен метаболизъм. Освен това, вероятно бионаличността не се повишава при повторно приложение. При здрави индивиди плазменният полуживот е приблизително един час (в диапазона от 0,7 до 1,5 часа), а тоталния телесен клирънс е изчислен на 283 ± 98 ml/min. Няма клинично значими взаимодействия с храната. Храната и времето на приложение на лечението не повлияват абсорбцията на рабепразол натрий.

Разпределение

Приблизително 97% от рабепразол се свързва с плазмените протеини.

Метаболизъм и екскреция

Както и останалите членове на класа инхибитори на протонната помпа (ИПП), рабепразол натрий се метаболизира от чернодробната лекарство-метаболизираща система на цитохром P450 (CYP450). *In vitro* изпитвания с човешки чернодробни микрозоми са показали, че рабепразол натрий се метаболизира от изоензимите на CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). В тези изпитвания, рабепразол в очакваните плазмени концентрации за хора не инхибира, нито индуцира CYP3A4; и въпреки че *in vitro* изпитванията може би не винаги са прогностични за състоянието *in vivo*, тези находки са показали, че между рабепразол и циклоспорин не се очакват взаимодействия. При хора, наблюдаваните основни плазмени метаболити са тиоетер (M1) и карбоксилна киселина (M6), а в по-ниски нива са били наблюдавани и сулфонов (M2), дезметил-тиоетер (M4) и конюгат на меркаптопуриновата киселина (M5). Само дезметиловия метаболит (M3) притежава слаба антисекреторна активност, но не се намира в плазмата.

След прилагането на еднократна перорална доза от 20 mg ¹⁴C-маркиран рабепразол натрий, непроменено лекарство не е било открито да се екскретира в урината. Приблизително 90% от дозата е била елиминирана с урината под формата на два метаболита: конюгат на меркаптопуриновата киселина (M5) и карбоксилна киселина (M6), плюс два неизвестни метаболита. Останалата част от дозата се открива в изпражненията.

Пол

След еднократна доза от 20 mg рабепразол, при адаптирането ѝ в зависимост от телесната маса и ръст не се наблюдават значими разлики във фармакокинетичните показатели, които да са свързани с пола.

Бъбречна дисфункция

При пациенти със стабилна терминална бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализа (креатининов клирънс ≤ 5 ml/min/1,73 m²), разпределението на рабепразол е било сходно с това при здрави доброволци. AUC и C_{max} при такива пациенти са били с около 35% по-ниски в сравнение със здрави доброволци. Средният полуживот на рабепразол е бил 0,82 часа при здрави доброволци, 0,95 часа при пациенти по време на диализа и 3,6 часа след диализа. Клирънсът на лекарството при пациенти с бъбречно заболяване, които се нуждаят от поддържащо лечение с хемодиализа, е бил приблизително два пъти по-висок от този при здрави доброволци.

Чернодробна дисфункция

След еднократна доза от 20 mg рабепразол приложена на пациенти с хронично леко до умерено чернодробно увреждане, AUC се е удвоила, като същевременно е било наблюдавано 2-3 кратно удължаване на полуживота на рабепразол в сравнение със здрави доброволци. Все пак, след дневна доза от 20 mg прилагана в продължение на 7 дни, AUC е била повишена само до 1,5 пъти, а C_{max} само с 1,2. Полуживотът на рабепразол при пациенти с чернодробно увреждане е бил 12,3 часа в сравнение с 2,1 часа при здрави доброволци. Фармакодинамичният отговор (контрол на стомашното pH) в двете групи е бил клинично сравним.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст елиминацията на рабепразол е била до известна степен намалена. След прилагането на дневна доза от 20 mg рабепразол натрий в продължение на 7 дни, AUC почти се е удвоила, C_{max} се е повишила с 60%, а t_{1/2} се е удължило приблизително с

30% в сравнение с млади здрави доброволци. Все пак, не са били намерени доказателства за натрупване на рабепразол.

CYP2C19 полиморфизъм

След прилагането на дневна доза от 20 mg рабепразол натрий в продължение на 7 дни, бавните метаболитори на CYP2C19 са имали AUC и $t_{1/2}$ приблизително 1,9 и респ. 1,6 пъти по-високи от същите показатели при екстензивните метаболитори, докато C_{max} се е повишило само с 40%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични ефекти са били наблюдавани само при дози значително по-високи от максималната експозиция при хора, което по отношение на безопасността при хора е незначимо.

Изпитванията за мутагенност са дали неясни резултати. Тестовите проведени на миша лимфмна клетъчна линия са били позитивни, но *in vivo* микронуклеарните тестове и изпитванията за *in vivo* и *in vitro* ДНК възстановяване са били негативни. Изпитванията за канцерогенност не са показали специфичен риск за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на балетката:

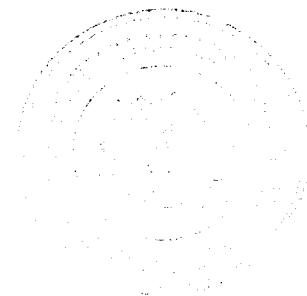
Манитол
Ниско субституирана хидроксипропилцелулоза
Магнезиев оксид, тежък
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464)
Микрокристална целулоза
Стеаринова киселина
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза фталат
Триетилов цитрат
Лактоза монохидрат
Макрогол 4000
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
20 mg: Железен оксид, черен (E172)

Мастило

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)
N-бутилов алкохол
Пречистена вода
Индустриален метилов алкохол
Пропиленгликол



2-пропанол
Етилов алкохол 96%

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

10 mg – 18 месеца
20 mg – 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

10 mg: Алуминий/алуминиев блистер (PVC/алуминий/полиамид/алуминий) съдържащ 1, 7, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 57, 60, 75, 98, 100 и 120 стомашно-устойчиви таблетки.
Болнични опаковки от 50 и 98 стомашно-устойчиви таблетки.

20 mg: Алуминий/алуминиев блистер (PVC/алуминий/полиамид/алуминий) съдържащ 1, 7, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 57, 60, 75, 98, 100 и 120 стомашно-устойчиви таблетки.
Болнични опаковки от 50 и 98 стомашно-устойчиви таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н. В. Гогол" № 15, ет 1
София 1124
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2010