

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                  |                    |
|--------------------------------------------------|--------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                    |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                    |
| Към Рег. №                                       | 20180011           |
| Разрешение №                                     | 67801 / 22-06-2023 |
| BG/MA/MP -                                       |                    |
| Одобрение №                                      |                    |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атракуриум Калцекс 10 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

Atracurium Kalceks 10 mg/ml solution for injection/infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 10 mg атракуриев безилат (atracurium besilate).

Всяка ампула (2,5 ml) съдържа 25 mg атракуриев безилат (atracurium besilate).

Всяка ампула (5 ml) съдържа 50 mg атракуриев безилат (atracurium besilate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.

Бистър безцветен или бледожълт разтвор, без видими частици.

pH на разтвора е 3,30 до 3,65 и осмолалитетът е 10-30 mOsmol/kg.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Това лекарство се прилага като допълнение към общата анестезия за улеснение на ендотрахеалната интубация, за релаксиране на скелетната мускулатура по време на операция или контролиране на вентилация, и да улесни механична вентилация на пациентите в отделение по интензивно лечение.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Възрастни

##### Приложение под формата на интравенозна инжекция

Атракуриев безилат се прилага като интравенозна инжекция. При възрастни се препоръчва доза от 0,3 до 0,6 mg/kg телесно тегло (в зависимост от необходимата продължителност на пълния блок). Описаната доза осигурява подходяща релаксация за период от 15 до 35 минути.

Ендотрахеалната интубация обикновено може да се осъществи в рамките на 90 секунди от интравенозното инжектиране на 0,5 до 0,6 mg/kg.

Ако е нужно, пълният блок може да бъде удължен с допълнителни дози от 0,1 до 0,2 mg/kg.

Последователното допълнително дозирание не води до натрупване на нервно-мускулен блокиращ ефект.

##### Цезарово сечение:

Атракуриев безилат е подходящ за поддържане на релаксацията на мускулите при цезарово сечение, защото не пречи на плацентата в клинично значителни количества (0,3-0,6 mg/kg).



Спонтанно възстановяване от пълния блок се постига след около 35 минути. Това се верифицира чрез възстановяване на тетаничния отговор в стойности до 95 % от нормалната нервно-мускулна функция.

Бързо прекратяване на нервно-мускулната блокада, причинена от атракуриев безилат, се постига чрез приложение на стандартни дози инхибитори на холинестеразата като неостигмин и едрофониум и едновременно или предварително приложение на атропин. По този начин не се установяват прояви на рекураризация.

#### *Приложение под формата на инфузия при възрастни*

След болус приложение на начална доза от 0,3 до 0,6 mg/kg, за поддържане на нервно-мускулния блок при продължителни хирургични процедури, атракуриев безилат може да се прилага като продължителна инфузия със скорост 0,3 до 0,6 mg/kg/h.

Атракуриев безилат може да се прилага под формата на инфузия при описаната скорост на приложение при операции с прилагане на кардио-пулмонарен байпас.

При индуциране на хипотермия до телесна температура от 25 до 26 °C, се забавя инактивирането на атракуриевия безилат. По този начин при ниски температури, пълен нервно-мускулен блок може да се поддържа при два пъти по-ниска скорост на инфузия.

#### *Педиатрична популация*

При деца на възраст над 1 месец се прилага доза спрямо телесната маса, подобна на тази за възрастни. Приложението на атракуриев безилат не се препоръчва при новородени, тъй като не са налични достатъчно данни (вижте точка 5.1).

#### *Хора в напреднала възраст*

При тези пациенти атракуриев безилат може да се прилага в стандартни дози. Въпреки това се препоръчва приложение на най-ниската начална терапевтична доза чрез бавна венозна инфузия.

#### *Бъбречна и/или чернодробна недостатъчност*

При тези пациенти не е нужна специална дозировка. При всички степени, включително в краен стадий на тези заболявания, атракуриев безилат може да се прилага в стандартни дози.

#### *Заболяване на сърдечно-съдовата система*

При пациенти с клинично значимо заболяване, началната доза атракуриев безилат трябва да се прилага бавно за период над 60 секунди.

#### *Отделение по интензивно лечение*

След болус приложение на начална доза атракуриев безилат от 0,3 до 0,6 mg/kg, за поддържане на нервно-мускулен блок се препоръчва продължително приложение на инфузия при скорост от 11 до 13 micrograms/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/h). При отделните пациенти може да има разлика в необходимата доза, като може да е необходимо приложение на по-ниска или по-висока доза. При някои пациенти е необходимо приложение на продукта при скорост по-ниска от 4,5 micrograms/kg/min (0,27 mg/kg/h) или по-висока от 29,5 micrograms/kg/min (1,77 mg/kg/h).

Спонтанното възстановяване на нормалния мускулен тонус при пациенти в реанимация не зависи от продължителността на приложение. Спонтанното възстановяване до съотношението train-of-four > 0,75 (съотношението между силата на четвъртия спрямо първия импулс, индуциращ мускулен съкращение в последователността от 4 поредни нарастващи по амплитуда импулси) може да се очаква да се появи приблизително след период от 60 минути. При някои клинични проучвания продължителността на този период е от 32 до 108 минути.

#### *Мониторинг*

Както при всички нервно-мускулни блокери, по време на приложение на атракуриев безилат се препоръчва мониториране на нервно-мускулното предаване за индивидуализиране на изискванията за дозиране.





### Начин на приложение

Интравенозна инжекция или инфузия.

За инструкции за разреждане на лекарствения продукт преди поставяне, вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към атракуриум, цисатракуриум или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Подобно на всички други нервно-мускулни блокери, атракуриев безилат води до парализа на дихателните, както и на другите скелетни мускули, но няма ефект върху съзнанието. Това лекарство трябва да се прилага само в единица с подходящи съоръжения за ендотрахеална интубация и изкуствена вентилация, с адекватна обща анестезия и чрез или под строго наблюдение на опитен анестезиолог.

По време на приложение на атракуриев безилат има вероятност за освобождаване на хистамин при пациенти с повишена атопична реактивност. Атракуриев безилат трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза, която предполага повишена чувствителност към ефектите на хистамина. По специално, при пациенти с история за алергия и астма може да се развие бронхоспазм.

При прилагане на атракуриев безилат при пациенти, които са проявили свръхчувствителност към други невромускулни блокери, е необходимо повишено внимание, тъй като е докладвана висока степен на кръстосана чувствителност (повече от 50 %) между невромускулни блокери (вижте точка 4.3).

Атракуриев безилат няма значими вагусови или ганглиоблокиращи свойства при приложение в препоръчаните дози. По тази причина атракуриев безилат няма клинично значими ефекти върху сърдечната честота след приложение в препоръчаните дози, като не се очаква неутрализиране на брадикардията, предизвиквана от много анестетици или в резултат от вагусовата стимулация по време на операция.

Както при другите недеполяризиращи нервно-мускулни блокери, може да се очаква повишена чувствителност към атракуриев безилат при пациенти с *myasthenia gravis*, други нервно-мускулни заболявания и тежък електролитен дисбаланс.

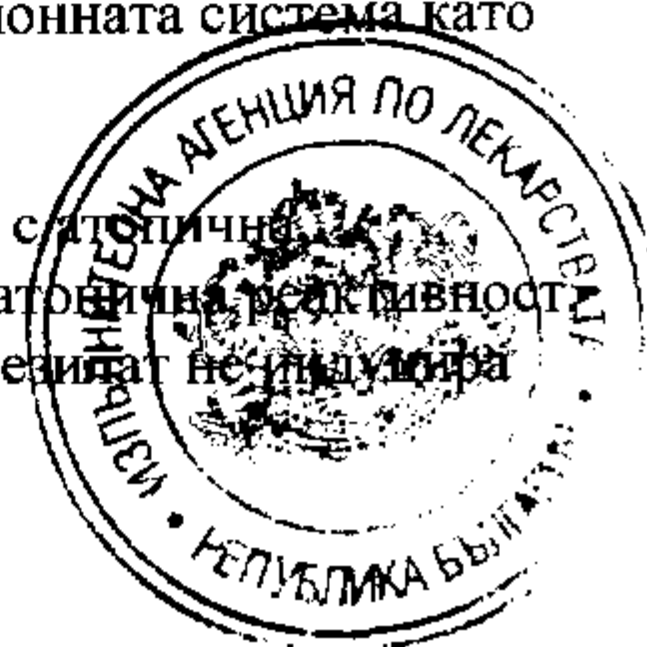
Атракуриев безилат трябва да се прилага за период над 60 секунди при пациенти, при които има възможност необичайно чувствителни към понижаване на артериалното налягане, например при хиповолемични пациенти.

Атракуриев безилат се инактивира при високо рН и поради тази причина не трябва да се смесва в една спринцовка с разтвори като тиопентал или други алкални разтвори.

Ако място за инжектиране е избрана малка вена, атракуриев безилат трябва да се промие през вената с физиологичен разтвор след инжектирането. Ако други лекарства се прилагат чрез една и съща игла или канюла като атракуриев безилат, важно е всяко лекарство да се промие с достатъчно количество физиологичен разтвор.

Това лекарство е хипотоничен разтвор и не трябва да се прилага в инфузионната система като кръвоприливане.

Изследванията върху развитието на малигнена хипертермия при животни с атопична реактивност (свине) и клиничните проучвания при пациенти с повишена атопична реактивност водеща до развитие на малигнена хипертермия, показват, че атракуриев безилат не индуцира този синдром.



Както при другите недеполяризиращи нервно-мускулни блокери, може да се развие резистентност към ефекта на продукта при пациенти с изгаряния. При тези пациенти може да има необходимост от приложение на по-високи дози в зависимост от продължителността на периода след термичното увреждане и степента на изгарянето.

#### *Пациенти в отделение по интензивно лечение*

След приложение на високи дози върху лабораторни животни се установява преходна хипотония, като се приема, че е свързана с лауданозин, един от метаболитите на атракуриум. При някои животински видове този метаболит води до повишена мозъчна възбудимост. Въпреки че се описва развитие на припадъци при пациенти в отделение по интензивно лечение след приложение на атракуриев безилат, не е установена причинно-следствена връзка с лауданозин (вижте точка 4.8).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Предизвиканият от атракуриевия безилат нервно-мускулен блок може да се задълбочи при едновременно приложение с инхалаторни анестетици като халотан, изофлуран и енфлуран. Както при всички недеполяризиращи нервно-мускулни блокери, силата и/или продължителността на недеполяризиращия нервно-мускулен блок може да се увеличи в резултат на взаимодействия с:

- *антибиотици*, включително аминогликозиди, полимиксини, спектиномицин, тетрациклини, линкомицин и клиндамицин;
- *антиаритмични лекарства*: пропранолол, калциеви антагонисти, лидокаин, прокаинамид и хинидин;
- *диуретици*: фуросемид, вероятно и манитол, тиазидни диуретици и ацетазоламид;
- *магнезиев сулфат*;
- *кетамин*;
- *литиеви соли*;
- *ганглиоблокери*: триметафан, хексаметониум.

Рядко някои лекарства могат да доведат до влошаване или проява на латентна myasthenia gravis, или да индуцират миастенен синдром. В резултат от тези прояви може да се развие повишена чувствителност към атракуриев безилат. Такива лекарства включват различни антибиотици,  $\beta$ -блокери (пропранолол, окспренолол), антиаритмични лекарства (прокаинамид, хинидин), антиревматични лекарства (хлороквин, D-пенициламин), триметафан, хлорпромазин, стероиди, фенитоин и литий.

При пациенти на продължително противогърчово лечение (фенитоин, карбамазепин) може да се забави развитието на недеполяризиращия нервно-мускулен блок, като от друга страна може да има по-кратка продължителност на блока.

Едновременното приложение на други недеполяризиращи нервно-мускулни блокери с атракуриев безилат може да доведе до прекалено висока степен на нервно-мускулен блок, надвишаваща тази, която може да се очаква след прилагане на еквивалентна обща доза атракуриев безилат. Синергичният ефект може да се прояви в различна степен при отделните лекарствени комбинации.

Деполяризиращ миорелаксант като суксаметониум хлорид не трябва да се прилага за продължаване на нервно-мускулния блок на недеполяризиращи миорелаксанти като атракуриев безилат, тъй като това може да доведе до удължаване и задълбочаване на блока, като това състояние трудно се овладява с холинестеразни инхибитори.

Лечението с холинестеразни инхибитори, често използвани при лечение на болестта на Алцхаймер, напр. донепезил, може да съкрати продължителността и да намали силата на нервно-мускулния блок с атракуриев безилат.





## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Фертилитет

Не са провеждани изпитвания за ефекти върху фертилитета.

### Бременност

От проведените изпитвания на атракуриев безилат при животни не се установяват клинично значими ефекти върху феталното развитие.

Както всички нервно-мускулни блокери, това лекарство трябва да се използва при бременност само в случаи, когато очакваните ползи от лечението на майката са по-големи от възможните рискове за плода.

Това лекарство е подходящ за поддържане на мускулната релаксация по време на Цезарово сечение, тъй като не преминава през плацентата в клинично значими количества след прилагане на препоръчваните дози.

### Кърмене

Не е изследвано екскретирането на атракуриев безилат в кърмата.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

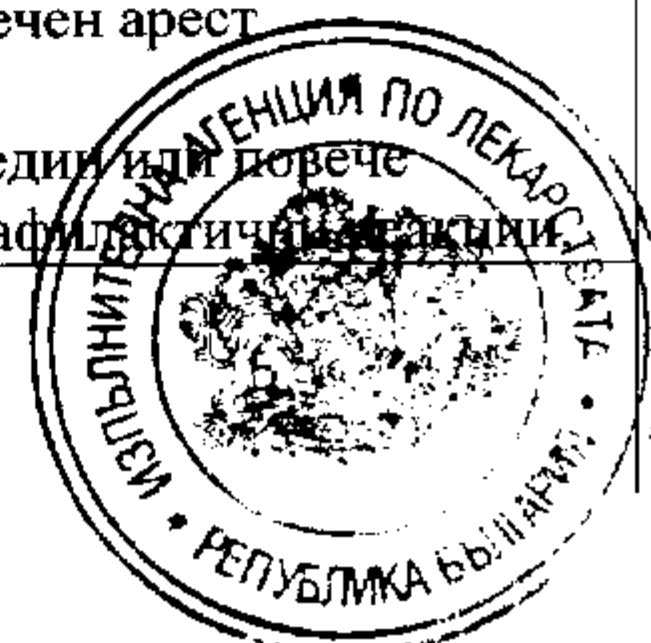
Тази предпазна мярка не е приложима при употребата на атракуриев безилат. Атракуриев безилат винаги се използва в комбинация с общ анестетик и следователно се прилагат обичайните предпазни мерки, отнасящи се до извършване на дейности след обща анестезия.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са хипотония (лека, преходна) и зачервяване на кожата. Тези реакции се дължат на отделянето на хистамин. Много рядко са съобщавани тежки анафилактоидни или анафилактични реакции при пациенти, на които се прилага атракуриев безилат в комбинация с един или повече анестетици.

Нежеланите реакции са представени по-долу според системо-органната класификация и честотата. Честотите се определят като: много чести ( $> 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|                                                                                                                                                                             |                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Много честите, честите и нечестите нежелани реакции са определени от данни от клинични проучвания. Редките и много редките нежелани реакции са получени от спонтанни данни. |                                                                                                              |
| Съдови нарушения                                                                                                                                                            |                                                                                                              |
| Чести                                                                                                                                                                       | Хипотония (лека, преходна)*, зачервяване на кожата*                                                          |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                                                                                                                              |                                                                                                              |
| Нечести                                                                                                                                                                     | Бронхоспазъм*                                                                                                |
| Следрегистрационни данни                                                                                                                                                    |                                                                                                              |
| Нарушения на имунната система                                                                                                                                               |                                                                                                              |
| Много редки                                                                                                                                                                 | Анафилактични реакции, анафилактоидни реакции, включително шок, циркулаторна недостатъчност и сърдечен арест |
| Много рядко след приложение на атракуриев безилат в комбинация с един или повече анестетици, се съобщава за развитие на тежки анафилактоидни или анафилактични реакции.     |                                                                                                              |
| Нарушения на нервната система                                                                                                                                               |                                                                                                              |
| С неизвестна честота                                                                                                                                                        | Гърчове                                                                                                      |



Има съобщения за гърчове при пациенти в отделение по интензивно лечение след едновременно приложение на атракуриев безилат с някои други фармакологични средства. При такива пациенти обикновено се установява наличие на едно или няколко заболявания, предразполагащи към гърчове (напр. черепна травма, мозъчен оток, вирусен енцефалит, хипоксична енцефалопатия, уремия). Не е установена причинно-следствена връзка с лауданозин. От проведените клинични изпитвания не се установява връзка между концентрацията на лауданозин в плазмата и появата на припадъци.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки Уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота Миопатия, мускулна слабост

Има няколко съобщения за мускулна слабост и/или миопатия след продължително приложение на миорелаксанти при тежко болни пациенти в реанимация. Повечето пациенти са приемали съпътстващо лечение с кортикостероиди. Тези събития са наблюдавани рядко след приложение на атракуриев безилат атракуриум и не е установена причинно-следствена връзка.

\* Събитията, които се дължат на освобождаване на хистамин.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. "Дамян Груев" № 8

1303 София

Тел. +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

### *Симптоми*

Продължителна мускулна парализа и последствията от това състояние са основните признаци при предозиране.

### *Лечение*

От съществено значение е да се поддържат проходими дихателните пътища заедно с асистирана вентилация с положително налягане, докато спонтанното дишане е адекватно. Препоръчва се пълно седиране поради това, че съзнанието не се засяга. След поява на спонтанно дишане, възстановяването може да се ускори чрез приложение на холинестеразни инхибитори едновременно с атропин или гликопиролат.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти с периферно действие; други четирициклически амониеви съединения,  
АТС код: M03AC04

### Механизъм на действие





Атракуриев безилат е високоселективен, конкурентен (недеполяризиращ) нервномускулен блокатор със средна продължителност на действие.

#### Фармакодинамични ефекти

Атракуриев безилат няма директно действие върху интраокулярното налягане и затова е подходящ за приложение при хирургични интервенции в офталмологията.

#### Педиатрична популация

Ограничената информация от литературни данни за новородени предполага вариабилност във времето до развитие и продължителност на действие на атракуриев безилат при тази популация в сравнение с деца (вижте точка 4.2).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Понижаването на атракуриевия безилат в плазмената концентрация е изследвано като единична болус доза, също така и при продължителна интервенозна инфузия. Времето до начало на действието на атракуриум е приблизително 2-3 минути и продължителността на действие е 45 минути.

#### Разпределение

Плазменият полуживот ( $T_{1/2}$ ) на атракуриевият безилат е 19.9 ( $\pm 0.6$ ) минути и общият разпределителен обем ( $V_d$ ) е приблизително 0,16 l/kg. Атракуриевият безилат се свързва 82 % с плазмените протеини. Проучванията показват, че атракуриевият безилат не се премесва до значителна степен с плацентата.

#### Биотрансформация

Атракуриевият безилат се инактивира чрез Хофманово елиминиране, неензимен процес, който настъпва при физиологични рН и температура и чрез естерна хидролиза, катализирана от неспецифични естерази.

Проведените експерименти с плазма на пациенти с ниски нива на псевдохолинестераза показват, че инактивацията на атракуриум не се засяга.

Промени в рН на кръвта и телесната температура в рамките на физиологичните стойности няма да повлияят значимо продължителността на действие на атракуриев безилат.

#### Елиминиране

Прекратяването на невромускулната блокада на атракуриев безилат не зависи от неговия чернодробен или бъбречен метаболизъм или екскреция. Затова продължителността му на действие е малко вероятно да бъде повлияна при увредена бъбречна, чернодробна или циркулаторна функция.

Елиминационният полуживот на атракуриев безилат е приблизително 20 минути, а обемът на разпределение е 0,16 l/kg.

Хемофилтрацията и хемодиафилтрацията имат минимален ефект върху плазмените нива на атракуриев безилат и неговите метаболити, включително лауданозин. Ефектите на хемодиализата и хемоперфузията върху плазмените нива на атракуриев безилат и неговите метаболити не са известни.

При пациенти в реанимация с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност се установяват по-високи плазмени концентрации на метаболитите (вж. точка 4.4). Тези метаболити допринасят за нервномускулния блок.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### *Мутагенност*



Атракуриев безилат не е показал мутагенен ефект при бактерии и при миелоидни клетки на плъхове. *In vitro* са наблюдавани малки мутагенни ефекти в клетки от бозайници само при цитотоксични концентрации.

Поради начина на приложение на атракуриев безилат при хората, рискът за възникване на мутации при пациенти, при които се провежда миорелаксация с атракуриев безилат, трябва да се счита за незначителен.

#### *Канцерогенност*

Не са провеждани изпитвания за канцерогенност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Бензенсулфонова киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Атракуриев безилат се инактивира при високо pH и поради тази причина не трябва да се смесва в една спринцовка с алкални продукти (напр. тиопентон).

Това лекарство е хипотоничен разтвор и не трябва да се прилага в инфузионната система за хемотрансфузия.

Това лекарство не трябва да се смесва с други медицински продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Срок на годност преди първо отваряне

2 години.

За еднократна употреба само. Веднъж отворен, продуктът трябва да се използва незабавно.

#### Срок на годност след разреждане

Химична и физична стабилност се наблюдава при интравенозна инфузия на натриев хлорид в продължение на 24 часа при 25 °C и в други често срещани инфузионни течности за 4 или 8 часа при 25 °C (вж. точка 6.6).

От микробиологична гледна точка, освен ако методиката за разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продукта трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

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

За условията на съхранение след първоначално отваряне, вижте точка 6.3.

За условията на съхранение след разреждане на медицинския продукт, вижте точки 6.3 и 6.6.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

2,5 ml или 5,0 ml от разтвора са напълнени в 5,0 ml тип I безцветна боросиликатна стъклена ампула с прекъсната линия или точка за счупване.

Ампулите са опаковани във PVC вложка, поставена в картонена кутия.

Размер на опаковката: 1 или 5 ампули.





Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да бъде визуално инспектиран преди употреба. Само бистри разтвори без частици трябва да се използват.

Атракуриев безилат е съвместим със следните инфузни разтвори:

| <i>Инфузионен разтвор</i>                                                                    | <i>Период на устойчивост</i> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Интравенозна инфузия на натриев хлорид (9 mg/ml)                                             | 24 часа                      |
| Глюкозна интравенозна инфузия (50 mg/ml)                                                     | 8 часа                       |
| Натриев интравенозна инфузия                                                                 | 8 часа                       |
| Интравенозна инфузия на натриев хлорид 1,8 mg/ml) и глюкозна (40 mg/ml) интравенозна инфузия | 8 часа                       |
| Натриев лактат интравенозна инфузия                                                          | 4 часа                       |

При разреждане в тези разтвори, за да се получи атракуриев безилатен концентрат от 0,5 mg/ml и повече, получените разтвори ще бъдат стабилни при дневна светлина в горепосоченото продължение и при температура от не-повече от 25 °C.

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

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083320

Е-майл: kalceks@kalceks.lv

#### 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20180011

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

Дата на първо разрешаване: 05. 01. 2018

Дата на последно подновяване:

#### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

