

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20130324
Разрешение №	62493 / 15-05-2023
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Софтензиф 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Sophtensif 1,5 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа активно вещество индапамид (*indapamide*) 1,5 mg.

Помощно вещество с известен ефект: 75,26 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Софтензиф е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

По една таблетка на 24 часа, за предпочитане сутрин: да се приема цяла, с вода, без да се дъвче.

При по-високи дози антихипертензивният ефект на индапамид не се засилва, но се усилва салуретичният ефект.

Специални популации

Бъбречно увреждане (виж точки 4.3 и 4.4):

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Тиазидните и сродните на тях диуретици са изцяло ефикасни само при нормална или минимално нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане (виж точки 4.3 и 4.4):

При тежко чернодробно нарушение лечението е противопоказано.

Пациенти в старческа възраст (виж точка 4.4):

При пациенти в напреднала възраст плазменият креатинин трябва да бъде оценен съобразно възрастта, теглото и пола. Пациентите в напреднала възраст могат да бъдат лекувани със Софтензиф, когато бъбречната им функция е нормална или е минимално нарушена.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Софтензиф при деца и юноши не е установена. Няма клинични данни.



Начин на приложение
Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, други сулфонамиди или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка бъбречна недостатъчност.
- Чернодробна енцефалопатия или тежко нарушение на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

При нарушение на чернодробната функция тиазидните диуретици могат да предизвикат чернодробна енцефалопатия, особено при нарушен електролитен баланс. Ако това се случи, приложението на диуретика трябва незабавно да се преустанови.

Фотосенсибилизация:

Съобщени са случаи на реакции на фотосенсибилизация при тиазидни и сродни на тях диуретици (виж точка 4.8). Ако по време на лечението възникне реакция на чувствителност към светлината, се препоръчва лечението да бъде преустановено. При необходимост от повторно лечение с диуретика, се препоръчва частите от тялото, изложени на въздействието на слънцето или изкуствени UVA лъчи да се предпазват.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома:

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се проявяват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението.

Основното лечение е да се прекрати приемът на медикамента възможно най-бързо. Може да се наложи незабавно медицинска или хирургична намеса, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рискови фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Помощни вещества:

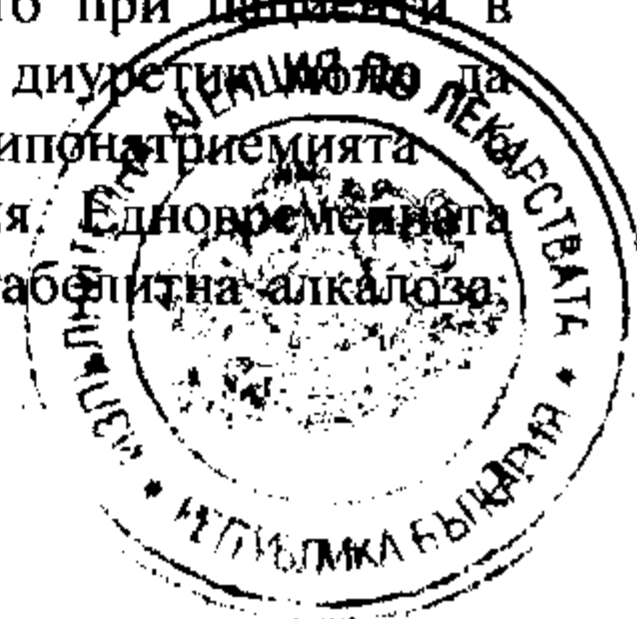
Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Специални предпазни мерки при употреба

Водно-електролитен баланс:

• Плазмен натрий:

Трябва да бъде измерен преди началото на лечението, а след това периодично да се проследява. Понижението на плазмения натрий в началото може да бъде асимптоматично, затова особено важно е редовното му проследяване, което трябва да бъде още по-често при пациенти в старческа възраст или с цироза (виж точки 4.8 и 4.9). Всяко лечение с диуретици може да предизвика хипонатриемия, понякога със сериозни последици. Хипонатриемията хиповолемия може да доведе до дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременно загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза; честотата и степента на този ефект е ниска.



- **Плазмен калий:**

Загубата на калий с хипокалиемия е главният риск при терапия с тиазидни и сродните им диуретици. Рискът от поява на хипокалиемия ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) трябва да бъде предотвратен при някои високорискови групи, например пациенти в старческа възраст; недохранени и/или третирани с много лекарства; пациенти с цироза, с отоци и асцит; пациенти с коронарна болест и сърдечна недостатъчност. В тези случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Индивиди с удължен QT-интервал са също рискови, независимо дали състоянието е вродено или ятрогенно. Хипокалиемията, както и брадикардията, е предразполагащ фактор за настъпване на тежки аритмии, особено потенциално фатални *torsades de pointes*.

При всички гореизброени случаи се налага по-често проследяване на плазмения калий. Първото определяне на плазмения калий трябва да бъде извършено през първата седмица от началото на лечението.

Установената хипокалиемия трябва да се коригира.

Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Магнезий

Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

- **Плазмен калций:**

Тиазидните и сродните на тях диуретици могат да понижат екскрецията на калций с урината и да предизвикат леко и транзиторно повишаване на плазмения калций. Явна хиперкалциемия може да се дължи на предхождащ неустановен хиперпаратиреоидизъм.

Лечението трябва да се преустанови, докато не се изследва паратиреоидната функция.

Кръвна захар:

Проследяването на кръвната захар е важно при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

Пикочна киселина:

Може да се увеличи тенденцията към пристъпи от подагра при хиперурикемични пациенти.

Бъбречна функция и диуретици:

Тиазидните и сродните на тях диуретици са напълно ефективни само при нормална или минимално увредена бъбречна функция (плазмен креатинин под 25 mg/l , т.е. $220 \text{ } \mu\text{mol/l}$ при възрастни). При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да бъде оценяван в зависимост от възрастта, теглото и пола.

Хиповолемия, която е вторична поради загубата на вода и натрий, предизвикани от диуретика в началото на лечението, води до намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази транзиторна функционална бъбречна недостатъчност преминава без последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши състоянието на пациенти със съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортисти

Трябва да се обърне внимание на спортистите, че този лекарствен продукт съдържа лекарствено вещество, което може да даде положителна реакция при тестовете за допинг.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват:



Литий:

Повишени плазмени нива на литий, с признаци на предозиране, както при безсолна диета (намалена екскреция на литий с урината). Ако обаче се налага употребата на диуретици, необходимо е внимателно проследяване на плазмения литий и коригиране на дозата.

Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба:

Лекарства, индуциращи Torsades de pointes:

- антиаритмици от клас Ia (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмици от клас III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- някои антипсихотици: фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол);
- други: бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV.

Повишен риск от вентрикуларни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор). Преди въвеждане на тази комбинация да се следи хипокалиемията и да се коригира, ако е необходимо. Клинично, плазмено-електролитно и ECG мониториране.

Да се използват вещества, които нямат недостатък да предизвикват torsades de pointes при наличие на хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително селективни инхибитори на COX-2, високи дози салицилова киселина (≥ 3 g/ден):

Възможно намаляване на антихипертензивния ефект на индапамид.

Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Да се хидратира пациента; да се наблюдава бъбречната функция в началото на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ):

Риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност при започване на лечение с АСЕ-инхибитор и присъстващ дефицит на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

При хипертония, когато предшестващо диуретично лечение може да е предизвикало натриев дефицит, е необходимо:

- или да се спре диуретика 3 дни преди започване на лечението с АСЕ-инхибитора и да се включи отново хипокалиемичен диуретик при нужда;
- или да се даде ниска начална доза на АСЕ-инхибитор и дозата да се повишава постепенно.

При конгестивна сърдечна недостатъчност се започва с много ниска доза АСЕ-инхибитор, по възможност след понижаване на дозата на едновременно прилагания хипокалиемичен диуретик.

При всички случаи да се проследява бъбречната функция (плазмен креатинин) по време на първите седмици на лечение с АСЕ-инхибитор.

Други препарати, предизвикващи хипокалиемия: амфотерицин В (IV), глюко- и минералкортикостероиди (системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи:

Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Проследяване на плазмения калий и корекция при необходимост. Необходимо е особено внимание при съвместно лечение с дигиталис. Да се използват нестимулиращи лаксативи.

Баклофен:

Повишен антихипертензивен ефект.

Да се хидратира пациентът; да се проследява бъбречната функция при започване на лечението.



Дигиталисови препарати:

Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Проследяване на плазмения калий, магнезий и ECG и коригиране на лечението при нужда.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен):

Докато подобни рационални комбинации са подходящи при някои пациенти, при други може да се наблюдава хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Трябва да се проследява плазмения калий и ECG и при необходимост да се преразгледа лечението.

Метформин:

Повишен риск от лактатна ацидоза, предизвикана от метформин, дължаща се на възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и по-специално бримкови диуретици. Да не се използва метформин при плазмен креатинин над 15 mg/l (135 µmol/l) при мъже и 12 mg/l (110 µmol/l) при жени.

Йодирани контрастни средства:

При наличие на предизвикана от диуретици дехидратация съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при използване на високи дози йодирани контрастни средства. Необходима е рехидратация преди въвеждане на йодирани препарати.

Имипрамин-подобни антидепресанти, невролептици:

Антихипертензивният ефект и рискът от ортостатична хипотензия се увеличава (адитивен ефект).

Калций (соли):

Риск от хиперкалциемия в резултат от понижена бъбречна екскреция.

Циклоспорин, такролимус:

Риск от повишен плазмен креатинин без каквито и да са промени в циркулиращите нива на циклоспорин, дори в отсъствие на водно/натриев дефицит.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение):

Понижен антихипертензивен ефект (водно/натриева задръжка, дължаща се на кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 случая на бременност) за употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазидни диуретици през третия триместър на бременността може да намали обема на кръвта и утероплацентарното кръвообращение, което може да причини фетоплацентарна исхемия и увреждане на растежа на плода.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху репродуктивността.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременността.

Кърмене



Има недостатъчно данни за екскрецията на индапамид/метаболити в кърмата. Могат да се появят свръхчувствителност към сулфонамидни производни и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид е структурно подобен на тиазидните диуретици, което по време на кърменето в някои случаи е било свързвано с намалена или дори преустановена лактация.

Индапамид не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията за репродуктивна токсичност при мъжки и женски плъхове не показват ефект върху фертилитета (вж. т. 5.3). Не се очакват ефекти върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Софтензиф не оказва влияние върху активното внимание, но в някои случаи, особено в началото на лечението или при добавяне на друго антихипертензивно средство, могат да настъпят промени в реакциите, свързани с понижаване на кръвното налягане.

В резултат на това може да бъде нарушена способността за управление на превозни средства и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

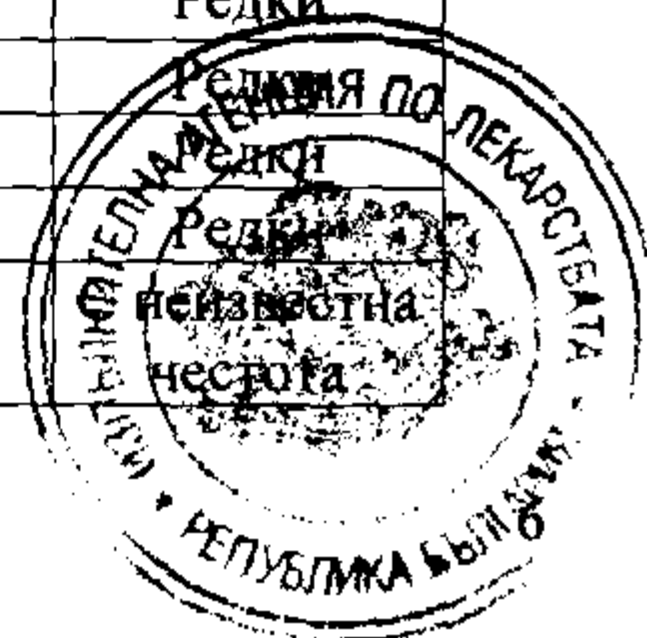
Най-често съобщаваните нежелани реакции са хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица, предразположени към алергични и астматични реакции и макулопапуларни обриви.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечението, подредени според следната честота:

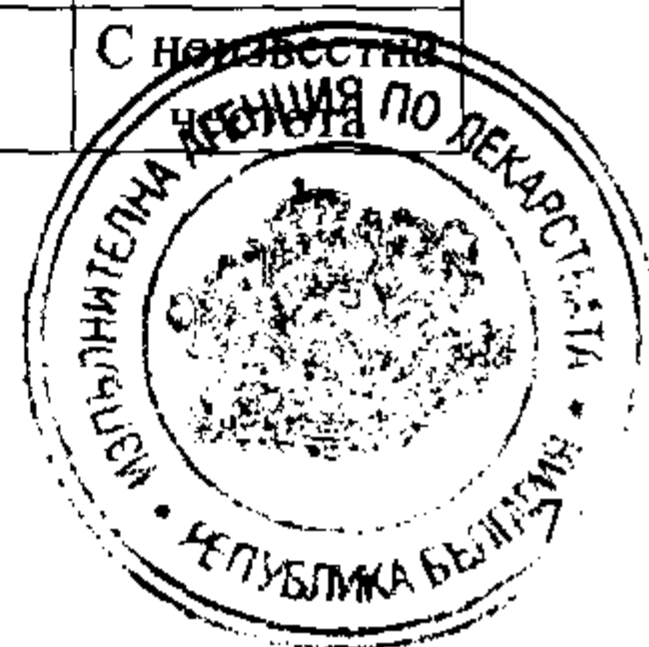
Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Система/орган/клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза	Много редки
	Апластична анемия	Много редки
	Хемолитична анемия	Много редки
	Левкопения	Много редки
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалциемия	Много редки
	Хипокалиемия (виж точка 4.4)	Чести
	Хипонатриемия (виж точка 4.4).	Нечести
	Хипохлориемия	Редки
	Хипомагнезиемия	Редки
Нарушения на нервната система	Световъртеж	Редки
	Умора	Редки
	Главоболие	Редки
	Парестезия	Редки
	Синкоп	Редки



Нарушения на очите	Миопия	С неизвестна честота
	Замъглено виждане	С неизвестна честота
	Нарушения на зрението	С неизвестна честота
	Хороидален излив	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Аритмия	Много редки
	<i>Torsades de pointes</i> (потенциално фатални) (виж точка 4.4 и 4.5)	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Нечести
	Гадене	Редки
	Запек	Редки
	Сухота в устата	Редки
	Панкреатит	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Абнормна чернодробна функция	Много редки
	Вероятност за поява на чернодробна енцефалопатия при чернодробна недостатъчност (виж точки 4.3 и 4.4)	С неизвестна честота
	Хепатит	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Реакции на свръхчувствителност	Чести
	Макулопапулозен обрив	Чести
	Пурпура	Нечести
	Ангионевротичен оток	Много редки
	Уртикария	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	Много редки
	Синдром на Стивънс-Джонсън	Много редки
	Възможно влошаване на съществуващ по-рано остър дисеминиран еритематозен лупус	С неизвестна честота
	Фотосенсибилизация (виж точка 4.4).	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Много редки
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести
Изследвания	Удължаване на QT-интервала на електрокардиограмата (виж точки 4.4 и 4.5)	С неизвестна честота
	Повишена кръвна захар (виж точка 4.4)	С неизвестна честота
	Повишена пикочна киселина (виж точка 4.4)	С неизвестна честота
	Повишени нива на чернодробните ензими	С неизвестна честота

Описание на избрани нежелани реакции:



По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg с 2,5 mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: плазмен калий $<3,4$ mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и $<3,2$ mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.

- Индапамид 2,5 mg: плазмен калий $<3,4$ mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и $<3,2$ mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

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.: +359 2 8903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Индапамид няма токсичност до 40 mg, т.е. 27 пъти повече от терапевтичната доза.

Симптомите на остро отравяне са под формата на нарушение на водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично има възможност от появата на гадене, повръщане, хипотония, крампи, световъртеж, сънливост, объркване, полиурия или олигурия достигаща до анурия (от хиповолемия).

Лечение

Началните мерки включват бърза елиминация на приетата субстанция(и) чрез стомашна промивка и/или активен въглен, последвано от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормален в специализирано заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сулфонамиди, самостоятелно; АТС код: C03BA11

Механизъм на действие

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично принадлежащ към групата на тиазидните диуретици, които инхибират реабсорбцията на натрия в кортикалния разреждащ сегмент. Той повишава секрецията на натрий и хлориди и в по-слаба степен на калий и магнезий, като по този начин повишава диурезата и проявява антихипертензивния си ефект.

Фармакодинамични ефекти

Проучвания във фаза II и III, използващи монотерапия, демонстрират антихипертензивен ефект, продължаващ 24 часа. Това се наблюдава при дози със слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивният ефект на индапамид е свързан с подобряване на артериалния компланс и понижаване на артериалното и общото периферно съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Тиазидните и сродните на тях диуретици имат плато на терапевтичния ефект над определена доза, докато нежеланите реакции продължават да растат. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението е неефективно.



Доказано е, че индапамид при кратко-, средно- и дългосрочно лечение на пациенти с хипертония:

- не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, дори и при хипертоници с диабет.

5.2 Фармакокинетични свойства

Индапамид 1,5 mg се предлага в лекарствена форма с удължено освобождаване, основана на матрична система, в която активната съставка е диспергирана в носител, който подпомага удълженото освобождаване на индапамида.

Абсорбция

Освободената фракция индапамид се абсорбира бързо и без остатък от гастроинтестиналния тракт. Храненето леко повишава скоростта на абсорбция, но не повлиява количеството на абсорбираното вещество. Пикова плазмена концентрация след еднократна доза се наблюдава около 12 часа след приема, повторният прием намалява колебанията в серумните нива между 2 дози. Съществува индивидуална вариабилност.

Разпределение

Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%. Плазменият елиминационен полуживот е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Равновесна концентрация се достига след 7 дни. Многократното приложение не води до натрупване в организма.

Метаболизъм:

Екскрецията е основно чрез урината (70% от дозата) и фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.

Високорискови пациенти:

Фармакокинетичните параметри не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведените тестове с индапамид са отрицателни по отношение наличието на мутагенни или карциногенни свойства.

Най-високите дози, приложени перорално на различни животински видове (40 до 8 000 пъти терапевтичната доза), показват засилване на диуретичните свойства на индапамид. Основните симптоми на отравяне по време на проучванията за остра токсичност на индапамид при интравенозно или интраперитонеално приложение са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

При изпитване индапамид показва отрицателни резултати за мутагенност и канцерогенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност не са показали ембриотоксичност или тератогенност. Фертилитетът не е бил увреден при мъжки и женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Хипромелоза K4M (E 464)

Лактоза монохидрат

Целулоза микрокристална, тип 200 (E 460)

Повидон K25 (E 1201)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E 551)

Магнезиев стеарат (E 572)



Филмообразуващо покритие:

Опадрай II бял: хипромелоза 2910 (E 464), титанов диоксид (E 171), лактоза монохидрат, макрогол 3000, глицерол триацетат (E 1518).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 филмирани таблетки в блистер от твърдо, безцветно, прозрачно PVC/алуминиево фолио; по 3 блистера и листовка в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20130324

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

Дата на първо разрешаване: 08 октомври 2013

Дата на последно подновяване: 12 април 2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2023

