

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reductil® 15 mg capsules, hard

Редуктил 15 mg капсули, твърди

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3643 / 01.12.08
Одобрено:	24 / 14.10.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една твърда капсула Reductil 15 mg съдържа 15 mg сибутрамин хидрохлорид монохидрат (*sibutramine hydrochloride monohydrate*) (еквивалентно на 12,55 mg сибутрамин).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Капсулите Reductil 15 са със синьо капаче и бяло тяло.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Reductil е показан за лечение на затлъстяване, включително намаляване на телесното тегло и запазване на постигнатата редукция на теглото, като допълнение към ниско калорийна диета.

Сибутрамин се препоръчва при пациенти със затлъстяване и индекс на телесната маса ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ или $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ и наличието на други рискови фактори като хипертония, диабет или дислипидемия.

Забележка

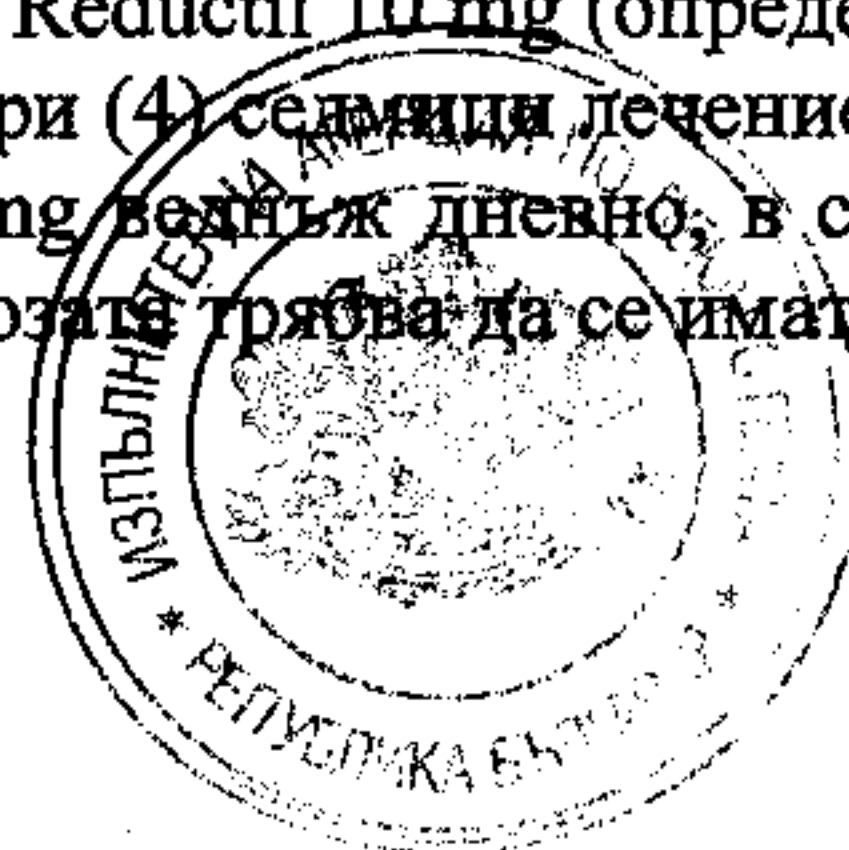
Reductil може да бъде предписван само на пациенти, които не са отговорили адекватно на самостоятелното приложение на подходящия за тях понижаващ теглото режим, т.е. на пациенти, които са имали затруднения при достигането или задържането на $> 5\%$ понижение на телесното си тегло в продължение на 3 месеца.

Лечението с Reductil трябва да се използва единствено като част от дългосрочен цялостен терапевтичен подход за понижаване на телесното тегло под наблюдението на лекар с опит в лечението на затлъстяване. Подходящият подход при лечение на затлъстяването трябва да включва както промяна на диетата и поведението, така и повишаване на физическата активност. Подобен цялостен подход е изключително важен за постигане на трайна промяна в навиците на хранене и в поведението, които са в основата на дългосрочното поддържане на пониженото телесно тегло след прекратяването приема на Reductil. Пациентите трябва да променят стила си на живот още докато са на лечение с Reductil, така че да са в състояние да поддържат своето телесно тегло след прекратяването на медикаментозното лечение. Те трябва да бъдат информирани, че ако не успеят да постигнат това, може отново да повишат теглото си. Дори и след преустановяване приема на Reductil, е необходимо насърчаване продължителното проследяването на пациента от страна на лекаря.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни: Първоначалната доза е една (1) капсула Reductil 10 mg веднъж дневно, сутрин, приета с течност (например с чаша вода). Капсулата може да се приема както с така и без храна.

При пациенти с незадоволителен отговор към лечението с Reductil 10 mg (определен като по-малко от 2 kg понижение на телесното тегло, след четири (4) седмици лечение), дозата може да бъде повишена до една (1) капсула Reductil 15 mg веднъж дневно, в случай на добра поносимост към Reductil 10 mg. При титриране на дозата трябва да се имат предвид



примените в кръвното налягане и сърдечната честота. Не се препоръчва приложение на дневна доза над 15 mg сибутрамин.

Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти с недостътъчен отговор към лечението с Reductil 15 mg (определен като по-малко от 2 kg понижение на телесното тегло, след четири (4) седмици лечение). Пациентите, при които не се наблюдава желания отговор са с повишен риск от развитието на нежелани лекарствени реакции (вж. т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Пациенти в напреднала възраст

По-високата честота на понижение на чернодробната, бъбречната или сърдечна функция, както и наличието на съпътстващи заболявания и лечение, трябва да се имат предвид при определяне на дозата при пациентите от тази възрастова група.

Деца

Сибутрамин не е проучван при деца под 16 годишна възраст. Не могат да се направят препоръки относно определяне на дозата при тази група пациенти.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти с липса на адекватен отговор, т.е. чието понижаване на телесното тегло възлиза на по-малко от 5% от тяхното първоначално телесно тегло или чието понижаване на телесното тегло за период от три (3) месеца след започването на лечението е било по-малко от 5% от тяхното първоначално телесно тегло. Лечението не трябва да се продължава при пациенти, които отново са наддали 3 kg или повече, след предходно понижение на теглото.

При пациенти със съпътстващи заболявания, лечението с Reductil трябва да бъде продължено единствено, ако се установи, че понижаването на теглото е свързано с други клинични ползи, като например подобрене на липидния профил при пациенти с дислипидемия или на гликемичния контрол при пациенти с диабет II тип.

Резултатите от двойно-слепи, контролирани проучвания са показали безопасността и ефективността от приложението на сибутрамин за период до 2 години.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към сибутрамин хидрохлорид монохидрат или към някое от помощните вещества;
- Аамнеза за минало или настоящо значително нарушение на храненето;
- Едновременно приложение на моноамино-оксидазни инхибитори (MAO инхибитори). Необходим е интервал от поне 2 седмици след преустановяване приема на MAO инхибиторите и започване на лечението със сибутрамин (вж. точка. 4.5).
- Едновременно приложение на други централно-действащи средства за понижаване на теглото.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръвно налягане и пулс

Лечението със сибутрамин е свързано с повишаване на сърдечната честота и/или кръвното налягане. При пациентите на лечение със сибутрамин е необходимо проследяване на кръвното налягане и пулса преди започване на лечението и редовно, на определени интервали след това. При пациенти с продължително клинично значимо повишение на сърдечната честота и/или кръвното налягане е необходимо понижение на дозата сибутрамин или преустановяване на лечението. Сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с неадекватно контролирана хипертония.



Съпътстващо сърдечносъдово заболяване

Съществува възможност за повишаване на сърдечната честота и/или кръвното налягане. Ето защо, сибутрамин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за коронарно артериално заболяване, застойна сърдечна недостатъчност, аритмии или удар.

Глаукома

Сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тесно-ъгълна глаукома.

Органични причини за затлъстяване

Преди предписване на лечението със сибутрамин е необходимо изключване наличието на органични причини за затлъстяването (напр. нелекуван хипотиреоидизъм).

Епилепсия

Сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия.

Белодробна хипертония

Въпреки че приложението на сибутрамин не е свързано с появата на белодробна хипертония, някои централно-действащи средства за понижаване на телото, водещи до освобождаване на серотонин от нервните окончания (различен механизъм на действие, от този на сибутрамин), са свързани с развитието на белодробна хипертония - рядко, но в повечето случаи с летален изход, заболяване. Клиничните проучвания преди пускането на продукта на пазара не са показали случаи на белодробна хипертония при приложението на сибутрамин под формата на капсули.

Бъбречно увреждане

Сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Сибутрамин не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно нарушение, включително последен стадий на бъбречна недостатъчност на диализа (вж. Фармакокинетика: Бъбречно увреждане).

Чернодробна дисфункция

Пациентите с тежка чернодробна дисфункция не са системно проследявани; ето защо, сибутрамин не трябва да бъде прилаган при тази група пациенти.

Кървене

Има съобщения за кървене при пациенти на лечение със сибутрамин. Тъй като причинно-следствената връзка не е установена, необходимо е повишено внимание при пациенти, предразположени към кървене или при такива на лечение с лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват хемостазата или функцията на тромбоцитите.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени нарушения на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция.

Въпреки липсата на клинични данни за лекарствена зависимост към сибутрамин, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за наличието на лекарствена зависимост и признаци на злоупотреба и привикване.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, действащи върху централната нервна система



Едновременното приложение на сибутрамин и други централно-действащи лекарства, особено серотонинергични средства, не е системно проучено. Ето защо е необходимо повишено внимание при необходимост от едновременно приложение на сибутрамин и други централно-действащи лекарства.

МАО-инхибитори

Приложението на сибутрамин с моноамино-оксидазни инхибитори е противопоказано. Необходим е интервал от поне 2 седмици след преустановяване приема на МАО инхибиторите и започване на лечението със сибутрамин (вж. точка. 4.3).

Серотонинов синдром

Рядко срещаната, но сериозна съвкупност от симптоми известна като “серотонинов синдром” е съобщавана при едновременното приложение на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и средства за лечение на мигрена. Серотониновият синдром е наблюдаван и при едновременното приложение на два инхибитора на обратното захващане на серотонина.

Тъй като сибутрамин инхибира обратното захващане на серотонина, като общо правило, той не трябва да се приема едновременно с други серотонинергични средства, подобни на горепосочените. Въпреки това, ако подобна комбинация е клинично оправдана, то е необходимо съответно преследяване на пациента.

Лекарства, които могат да повишат кръвното налягане или сърдечната честота

Едновременното приложение на сибутрамин и други лекарства, които могат да повишат кръвното налягане или сърдечната честота не е системно проучено. Това включва някои деконгестанти, средства за лечение на кашлица, простуда и грип, съдържащи например ефедрин или псевдоефедрин. Необходимо е повишено внимание при предписването на сибутрамин при пациенти на лечение с подобни лекарства.

Инхибитори на цитохром Р450 3А4

Едновременното приложение с ензимни инхибитори като кетоконазол, еритромицин и циметидин може да повиши плазмените концентрации на сибутрамин. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на сибутрамин с други ензимни инхибитори.

Перорални контрацептиви

Сибутрамин не повлиява ефикасността на пероралните контрацептиви.

Алкохол

При единични дози не се наблюдава допълнително влошаване на познавателната или психомоторната активности при едновременното приложение на сибутрамин и алкохол. Въпреки това, едновременното приложение на сибутрамин и значително количество алкохол не се препоръчва.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Въпреки че репродуктивните проучвания при животни не са показали наличието на тератогенен ефект, безопасността на сибутрамин по време на бременност при човека не е установена. Ето защо, не се препоръчва приложението на сибутрамин по време на бременност. Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящ метод на контрацепция по време на лечението със сибутрамин.

Кърмене

Не е известно дали сибутрамин се екскретира в кърмата, поради което не се препоръчва приложението му по време на кърмене.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че сибутрамин не повлиява отрицателно психомоторната или познавателна функция при здрави доброволци, всеки централно действащ лекарствен продукт може да наруши способността за преценка, мислене или двигателни способности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повече от нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при употребата на сибутрамин се появяват в началото на лечението (в рамките на първите 4 седмици). Тяхната тежест и честота намаляват с течение на времето. Обикновено те не са сериозни, не налагат преустановяване на лечението и са обратими.

По-долу са представени наблюдаваните по време на фаза II/III клинични проучвания нежелани реакции, съгласно системно-органната класификация и честота (много чести > 1/10; чести $\leq 1/10$ и > 1/100):

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на сърдечносъдова система (виж подробната информация по-долу)	Чести	Тахикардия Палпитации Повишено кръвно налягане/хипертония Вазодилатация (горещи вълни)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Запек
	Чести	Гадене Влошаване на хемороидите
Нарушения на нервната система	Много чести	Сухота в устата Безсъние
	Чести	Световъртеж Парестезии Главоболие Тревожност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Изпотяване
Нарушения на сетивните функции	Чести	Промяна на вкуса

Хипертония и повишаване на сърдечната честота по време на клинични проучвания

Наблюдавано е повишение на систолното и диастолно налягане в покой с 1-3 mmHg и повишение на сърдечната честота с 3-5 удара в минута. По отношение на плацебо групата, при малък брой от пациентите е наблюдавано продължително повишение на кръвното налягане и пулса. По време на плацебо-контролираните проучвания, клинично значими нежелани събития, свързани с повишението на кръвното налягане и пулса са наблюдавани рядко при лечението със сибутрамин, като тяхната честота е била сходна с тази при плацебо.

Допълнително, по-долу са представени клинично значимите нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и в пост-маркетинговия период, съгласно системно-органната класификация:

Нарушения на кръвта и лимфната система



Тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Съобщавани са алергични реакции на свръхчувствителност, вариращи от лек кожен обрив и уртикария до ангиоедем и анафилаксия.

Психични нарушения

Рядко при пациенти на лечение със сибутрамин са съобщавани случаи на депресия, психоза, мания, мисли за самоубийство и самоубийство. Въпреки това, връзката между тези случаи и употребата на сибутрамин не е установена. При поява на някое от тези състояния по време на лечението със сибутрамин е необходимо преустановяване на лечението.

Нарушения на нервната система

Гърчове (припадъци), преходно краткотрайно нарушение на паметта

Нарушения на очите

Замъглено зрение;

Сърдечни нарушения

Предсърдно мъждене;

Стомашно-чревни нарушения

Диария, повръщане;

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Алопеция, обрив, уртикария;

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Остър интерстициален нефрит, задръжане на урина;

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нарушение на еякулацията/оргазма, импотентност, нарушения в менструалния цикъл, метрорагия;

Изследвания

Обратимо повишение на чернодробните ензими.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на сибутрамин е ограничен. Най-честите нежелани реакции, свързани с предозирането са тахикардия, хипертония, главоболие и замаяност. Лечението трябва да включва общите мерки, прилагани при лечението на предозиране, като поддържане проходимостта на дихателните пътища, проследяване на сърдечните и жизнени показатели, както и общи симптоматични и поддържащи мерки. Ранното прилагане на активен въглен може да забави резорбцията на сибутрамин. Стомашните промивки може също да са от полза. При пациенти с повишено артериално налягане или тахикардия може да е показано и предпазливото приложение на бета-блокери.

Резултатите от проучване при пациенти на диализа в последен стадий на бъбречна недостатъчност показват, че метаболитите на сибутрамин не се елиминират в значителна степен чрез хемодиализа.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти за лечение на затлъстяване,



АТС код: A08A A10.

Сибутрамин проявява своите терапевтични ефекти предимно посредством своите активни първични и вторични аминокиселини (метаболит 1 и метаболит 2), които са инхибитори на обратното захващане на норадреналина, серотонина (5-хидрокситриптамина; 5-HT) и допамина. В мозъчна тъкан при човека метаболит 1 и метаболит 2 са приблизително три пъти по-силни като *in vitro* инхибитори на обратното захващане на норадреналина и серотонина, отколкото на обратното захващане на допамина. Плазмените проби, взети от лекувани със сибутрамин доброволци, са показали статистически значимо инхибиране както на обратното захващане на норадреналина (73%), така и на серотонина (54%), без статистически значимо инхибиране на обратното захващане на допамина (16%). Сибутрамин и неговите метаболити не са нито моноамино-освобождаващи средства, нито инхибитори на моноамино-оксидазата. Те нямат афинитет към голям брой от невротрансмитерните рецептори, включително серотонинергичните (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), адренергичните (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), допаминергичните (D₁-подобни, D₂-подобни), мускариновите, хистаминовите (H₁), бензодиазепиновите и NMDA рецепторите.

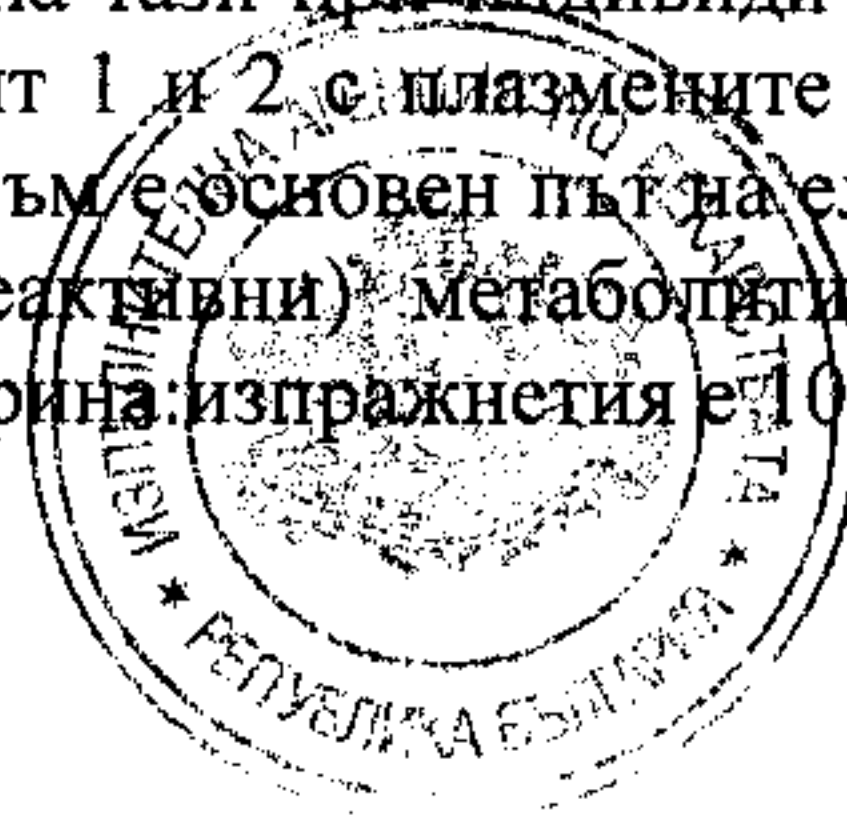
При животински модели, използващи както слаби, така и затлъстели плъхове, сибутрамин води до понижаване наддаването на тегло. Смята се, че това е резултат от неговото влияние върху приема на храната, т.е. върху усиляването на усещането за ситост, наред с повишаване на термогенезата. Установено е, че тези ефекти са медираны от инхибирането на обратното захващане на норадреналина и серотонина.

В клиничните проучвания при хора, Reductil води до понижаване на теглото чрез усиляване на усещането за ситост. Налице са и данни, които показват термогенния ефект на сибутрамин, чрез отслабване на адаптивното понижаване на скоростта на метаболизма в покой през периода на понижаване на телесното тегло. Понижаването на телесното тегло, в резултат на приема на сибутрамин, се съпровожда от благоприятни промени в серумните липиди и в гликемичния контрол при пациенти с дислипидемия и съответно, захарен диабет тип II.

При пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип II, понижението на телесното тегло, в резултат на действието на сибутрамин е съпроводено със средно понижение от 0,6% (единици) по отношение на HbA_{1c}. Подобно на това, при пациенти със затлъстяване и дислипидемия, понижаването на телесното тегло е било асоциирано с повишаване на HDL холестерола с около 12-22% и понижаване на триглицеридите с около 9-21%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Сибутрамин се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт и претърпява почти пълен метаболизъм при първо преминаване. Пикови плазмени нива (C_{max}) се достигат за 1,2 часа след еднократно перорално приложение на 20 mg сибутрамин хидрохлорид монохидрат. Елиминационният полуживот на основното съединение е 1,1 часа. Фармакологично активните метаболити 1 и 2 достигат C_{max} за три часа с елиминационен полуживот съответно 14 и 16 часа. При дози от 10 до 30 mg е установена линейна кинетика без дозо-зависими промени във времената на елиминационен полуживот, но с пропорционално на дозата повишаване на плазмените концентрации. При многократно приложение равновесни концентрации на метаболит 1 и 2 се достигат за 4 дни с приблизително двукратно акумулиране. Фармакокинетиката на сибутрамин и неговите метаболити при пациенти със затлъстяване е подобна на тази при индивиди с нормално телесно тегло. Свързването на сибутрамин и метаболит 1 и 2 с плазмените протеини е съответно 97%, 94% и 94%. Чернодробният метаболизъм е основен път на елиминиране на сибутрамин и метаболитите 1 и 2. Другите (неактивни) метаболити 5 и 6 се екскретират предимно с урината, като съотношението урина:изпражнения е 10:1.



Специални популации

Пол

Относително ограничените налични данни не показват клинично значима разлика между фармакокинетиката при мъже и жени.

Възраст

Фармакокинетичният профил, наблюдаван при здрави индивиди в напреднала възраст (средна възраст 70 години) е бил подобен на този при млади здрави индивиди.

Нарушение на бъбречната функция

Диспозицията на метаболитите 1, 2, 5 и 6 на сибутрамин е проучена при пациенти с различна степен на увреждане на бъбречната функция. Самият сибутрамин не е бил измерим.

AUC на активните метаболити 1 и 2 като цяло не се влияе от увреждането на бъбречната функция с изключение на това, че AUC на метаболит 2 при пациенти с последен стадий на бъбречното заболяване (на диализа) е приблизително една втора от измерената при нормални индивиди ($CL_{cr} \geq 80 \text{ ml/min}$). В сравнение с нормалните индивиди, AUC на неактивните метаболити 5 и 6 е повишена 2-3 пъти при пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция ($30 \text{ ml/min} < CL_{cr} \leq 60 \text{ ml/min}$), 8-11 пъти при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция ($CL_{cr} \leq 30 \text{ ml/min}$) и 22-23 пъти при пациенти с последен стадий на бъбречното заболяване, на диализа. По време на процеса на диализа приблизително 1% от пеоралната доза се установява в диализата, под формата на комбинация от метаболити 5 и 6, докато метаболити 1 и 2 са неизмерими в диализата. Сибутрамин не трябва да се прилага при пациенти с тежко увредена бъбречна функция, включително пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност (на диализа).

Нарушение на чернодробната функция

При индивиди с умерено чернодробно увреждане, бионаличността на активните метаболити 1 и 2 е била с 24% по-висока след еднократно приложение на сибутрамин. *In vitro* проучванията върху чернодробните микrozоми показват, че CYP3A4 е основният цитохром P450 изоензим, отговорен за метаболизма на сибутрамин. Няма *in vitro* данни, показващи афинитет към CYP2D6, ензим с нисък капацитет участващ във фармакокинетичните взаимодействия при множество лекарства. По-нататъшните *in vitro* проучвания показват, че сибутрамин няма значим ефект върху активността на основните P450 изоензими, включително CYP3A4. Ензимите от системата на цитохром P450, участващи в по-нататъшния метаболизъм на метаболит 2 са CYP3A4 и CYP2C9 (*in vitro*). Въпреки липсата на данни в настоящия момент, предполага се, че CYP3A4 също участва в метаболизма на метаболит 1.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността на сибутрамин, наблюдавана след единични дози при експериментални животни, е резултат основно на прекомерното фармакодинамично действие. Продължителното приложение е свързано само с леки патологични промени и вторични или видовоспецифични находки. От това следва, че не се очаква те да доведат до проблеми при правилната клинична употреба на сибутрамин.

Репродуктивни проучвания са проведени при плъхове и зайци. Едно проучване при зайци показва леко повишение на честотата на феталните сърдечносъдови аномалии в третираната група, в сравнение с контролната група, докато при друго проучване е установено понижение на честота в сравнение с контролната група. В допълнение на това, във второто изпитване, но не и в първото, в третираната група е имало малко повече фетуси с по две леки аномалии (тънка като нишка осифицираща връзка между максилата и зигоматичните кости, както и съвсем леки различия в разстоянията между корените на някои малки артерии, излизащи от аортната дъга). Значението на тези находки по

отношение на хората не е известно. Употребата на сибутрамин по време на бременност не е била изследвана при човека.

Подробните изследвания върху генната токсичност не са установили наличието на данни за индуцирана от сибутрамин мутагенност. Изпитванията при гризачи са показали липсата на канцерогенен потенциал, което може да бъде отнесено и при човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, безводен.

Състав на капсулата:

Индиго кармин (Е 132)

Титанов диоксид (Е 171)

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Състав на печатарското мастило:

Диметикон

Пропилен гликол

Железен оксид и хидроксид (Е 172)

Шеллак гланциращ лецитин (Е 322)

Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Reductil 15 mg, капсули в PVC/PVDC блистерни опаковки.

Календарна опаковка, съдържаща 14 капсули (за 2 седмици) и календарна опаковка, съдържаща 28 капсули (за 4 седмици).

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
Abbott GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Германия.

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
II-2078

**9 ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
08 юни 2000 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Юли 2008 г.

