

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 4099-150, 29.01.09
Одобрено: 29/13.01.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VIVACE PLUS
ВИВЕЙС ПЛЮС

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIVACE PLUS 2.5/12.5 mg tablets

ВИВЕЙС ПЛЮС 2.5/12.5 mg таблетки

VIVACE PLUS 5/25 mg tablets

ВИВЕЙС ПЛЮС 5/25 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствени вещества в една таблетка:

Vivace Plus 2.5/12.5 mg съдържа рамиприл (Ramipril) 2.5 mg и хидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazide) 12.5 mg.

Vivace Plus 5/25 mg съдържа рамиприл (Ramipril) 5.0 mg и хидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazide) 25.0 mg.

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Описание:

Таблетки 2.5/12.5 mg - бели или почти бели плоски таблетки, 4.0 x 8.0 mm с делителна черта от едната страна и маркировка 12,5 от другата.

Таблетки 5/25 mg - бели до почти бели плоски таблетки 5.0 x 10.0 mm с делителна черта от едната страна и маркировка 25 от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За лечение на есенциална хипертония, когато не е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане при монотерапия с рамиприл и/или при пациенти при които е постигнато стабилизиране на артериалното налягане с отделните компоненти давани в същите дози.

4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание. Приема се перорално.

Препоръчително е фиксираната комбинация рамиприл/хидрохлоротиазид да се прилага само след предварително определяне дозата на отделните съставки. Дозата може да се увеличава през интервал от поне три седмици. Обичайната поддържаща доза е 2.5 mg рамиприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид еднократно сутрин. Максималната доза е 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Предхождаща диуретична терапия:

В случай, че пациентът предварително е лекуван с диуретик, приложението му трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението с Vivace Plus. Ако това не е възможно, лечението трябва да започне със самостоятелно приложение на рамиприл в доза 1.25 mg.

Дозирание при нормална бъбречна функция:



Начална доза - една таблетка Vivace Plus 2,5/12,5 mg, еднократно дневно. При липса на достатъчен ефект, дозата може да се покачи през интервал от 3-4 седмици до максимално Vivace Plus 5/25 mg, еднократно дневно.

Пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречна недостатъчност:

При възрастни пациенти и при тези с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min трябва да се започне начално лечение с отделно приложение на рамиприл и хидрохлоротиазид, които е необходимо да бъдат внимателно титрирани преди да се премине към приложение на комбинацията.

Дозата на Vivace Plus трябва да бъде възможно най-ниската. Комбинацията рамиприл/хидрохлоротиазид е противопоказна при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min/1.73 m² телесна повърхност).

Чернодробна недостатъчност:

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, дозата на рамиприл трябва да бъде постепенно титрирана преди преминаване към приложение на комбинацията. Vivace Plus не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и/или холестаза (виж т.4.3.)

Деца и подрастващи (<18 годишна възраст):

Безопасността и ефективността при приложението на рамиприл/хидрохлоротиазид при деца не е доказана, поради което употребата на Vivace Plus при деца не се препоръчва.

Приложение:

Таблетките трябва да се приемат като еднократна доза, независимо от приема на храна, препоръчително сутрин.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към рамиприл, към някое от помощните вещества на продукта или към други АСЕ-инхибитори.
- Анамнеза за свръхчувствителност към лекарствени продукти, съдържащи хидрохлоротиазид или други сулфонамиди.
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с АСЕ-инхибитори.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min).
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. т 4.4 и 4.6 Бременност и кърмене).
- Кърмене.
- *Подагра.*

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ramipril

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения и е по-вероятно да се появи при дехидратирани пациенти, напр. поради диуретична терапия, ограничен прием на трапезна сол, диализа, диария или повръщане или които страдат от тежка ренин-зависима хипертония (вж. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия и 4.8 Нежелани лекарствени реакции). При



симптоматична сърдечна недостатъчност, със или без придружаваща бъбречна недостатъчност, е била наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-напреднала степен на сърдечната недостатъчност, като причина от използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция.

При пациенти с повишен риск от развитие на симптоматична хипотония, трябва да се извършва строг контрол по време на началната на терапия и при коригиране на дозите. Същите съображения важат за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане би могло да има за резултат инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При появяване на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и, ако е необходимо, трябва да се приложи интравенозно инфузия от физиологичен разтвор. Една преходна хипотензивна реакция не е противопоказание за по-нататъшно лечение с продукта, чийто прием обикновено може да продължи без проблеми след повишаване на кръвното налягане, вследствие на увеличения обем.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, вследствие на употребата на рамиприл, може да се появи допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Това е очакван ефект и обикновено не представлява основание за прекратяване на лечението. Ако хипотонията прерасне в симптоматична такава, може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване на приема на рамиприл.

Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Както и другите АСЕ-инхибитори, рамиприл трябва да се прилага с внимание при пациенти митрална клапна стеноза и обструкция на изходния кръвоток на лява камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм (синдром на Conn)

Употребата на фиксираната комбинация рамиприл/хидрохлоротиазид е противопоказно, докато пациентите с първичен хипералдостеронизъм не отговарят на антихипертензивните субстанции, инхибиращи РАС системата.

Нарушена бъбречна функция

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, хипотония след началото на лечението с АСЕ-инхибитори може да доведе до по-нататъшно увреждане на бъбречната функция. В такива случаи е докладвана остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на единствен бъбрек, които са лекувани с АСЕ-инхибитор, са наблюдавани повишени серумна урея и креатинин, обикновено обратимо след прекратяване на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реновазална хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започва под медицинско наблюдение, с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да бъде допринасящ фактор за изложеното по-горе, то трябва да бъде спряно и бъбречната функция да бъде под наблюдение по време на първите седмици от лечението с рамиприл.

Някои хипертоници с не проявена съществуваща бъбречна съдова болест са развили увеличение на серумните креатинин и урея, обикновено слабо и преходно, особено когато рамиприл е прилаган с диуретик. Това е по-вероятно да настъпи при пациенти със съществуващо бъбречно заболяване. Може да се наложи намаляване на дозата или прекъсване на диуретичното лечение и/или на рамиприл.



Бъбречна трансплантация

Няма натрупан опит относно прилагането на рамиприл при пациенти с извършена бъбречна трансплантация. Поради това той не се препоръчва за лечение на такива пациенти.

Свръхчувствителност/Ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани рядко при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число и с рамиприл. Той може да възникне по всяко време на лечението. В тези случаи лечението се преустановява и се прилага подходяща терапия и наблюдение до отзвучаване на симптомите. Дори в случаите, когато има ограничен оток само на езика, без респираторен дистрес, може да се налага продължително наблюдение, тъй като антихистамините и кортикостероидите може да се окажат недостатъчни.

Много рядко са съобщавани фатални случаи от развитието на ангиоедем, прогресиращ до оток на ларинкса и езика. Пациентите, при които има ангажиране на езика, глотиса и/или ларинкса могат да получат обструкция на дихателните пътища, особено ако са претърпели в миналото белодробна операция. В такъв случай е необходима незабавна терапия: подкожно прилагане на адреналин и/или предприемане на необходимите мерки за поддържане проходимостта на дихателните пътища. Тези пациенти трябва да останат под близък лекарски контрол до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ-инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем в процеса на приемане на АСЕ-инхибитора (вж. 4.3 Противопоказания).

Анафилактоидни реакции при пациенти на хемодиализа

Има съобщения за случаи на анафилактоидни реакции при пациенти на диализа с високо пропускливи мембрани (напр. AN 69), провеждащи лечение едновременно с АСЕ-инхибитор. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип диализна мембрана или антихипертензивен медикамент от друг клас.

Анафилактоидни реакции при афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)

Рядко при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, при провеждане на LDL (low density lipoproteins) афереза с декстран сулфат, могат да възникнат животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избягвани чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитора преди всяка афереза.

Десензибилизация

При пациенти получаващи АСЕ-инхибитори по време на десензибилизираща терапия (напр. hymenoptera venom) могат да се появят анафилактоидни реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ-инхибитори временно се прекрати, но те могат повторно да се появят при невнимателно, преждевременно подновяване на лечението.

Чернодробна недостатъчност

Рядко, приложението на АСЕ-инхибитори се асоциира със синдром, чиято първоначална изява е холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) фатален изход. Механизмът на този синдром е неясен. Пациентите, които приемат АСЕ-инхибитори и при които се наблюдава жълтеница или изразено покачване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ-инхибитора и да бъдат проследени от лекар.

Неутропения/агранулоцитоза

Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложнения, неутропения се наблюдава рядко. Рамиприл трябва да се използва



изключително внимателно при пациенти страдащи от системни колагенози, провеждащи лечение с имunosупресивни средства, алопуринол или прокаинамид, или при комбиниране на тези усложняващи фактори, особено при наличие на съществуващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в малък процент не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Поради това, ако рамиприл се прилага на такива пациенти, е необходим периодичен контрол на броя на левкоцитите, като пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция.

Расова принадлежност

Чернокожите пациенти са с по-висок риск от развитие на ангиоедем при лечение с АСЕ-инхибитори в сравнение с нечернокожи.

Както и другите АСЕ-инхибитори, рамиприл може да бъде по-слабо ефективен по отношение на антихипертензивния си ефект при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи. Това вероятно се дължи на факта, че в популацията на чернокожите хипертоници е по-голям процентът на ниско рениновите пациенти.

Кашлица

Има съобщения за кашлица, свързана с лечението с АСЕ-инхибитори. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението. Терапията с АСЕ-инхибитори трябва винаги да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия

Възможна е появата на хипотония при пациенти, подлежащи на хирургични интервенции и лекувани с рамиприл. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин по време на големи хирургични операции и/или провеждането на анестезия с медикаменти които могат да предизвикат хипотония. При настъпила хипотония по този механизъм тя може да се коригира с увеличаване на обема.

Хиперкалиемия

При част от пациентите с хипертония, лекувани с АСЕ-инхибитори може да възникне хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви продукти и/или калий-съдържащи заместители на готварска сол, или прием на медикаменти предизвикващи повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Ако едновременния прием на горните лекарствени продукти се приеме за подходящ и необходим, необходимо е провеждането на периодичен контрол на серумния калий.

Диабетици

При пациенти, които провеждат лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се осъществява редовен гликемичен контрол по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор.

Литий

Едновременното приложение на литий и рамиприл по принцип не се препоръчва (вж. т. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Бременност

Терапия с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се смята за наложително е необходимо, при планиране на бременност да се сменят антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с лизиноприл трябва да се



преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение (виж т. 4.3 и 4.6).

Hydrochlorothiazide

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция, тиазидните диуретици могат да провокират развитието на азотемия. При тези пациенти е възможно да се получи кумулативен ефект на отделните съставки. Ако настъпи прогресивна бъбречна недостатъчност, характеризираща се с повишаване на свободните азотни тела, трябва да се направи внимателна преоценка на лечението и евентуално прекратяване на диуретичната терапия (виж т. 4.3).

Чернодробна недостатъчност

Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращи чернодробни заболявания, тъй като минимални промени във водно-електролитното равновесие могат да провокират развитието на хепатална кома.

Метаболитни и ендокринни промени:

Терапията с тиазидни диуретици може да влоши глюкозния толеранс. Това може да наложи корекция в дозата на хипогликемичните медикаменти, в това число и на инсулина. По време на терапия с тиазиди е възможно манифестиране на латентен диабет.

Възможно е повишаване на холестерола и триглицеридите при провеждане на диуретична терапия с тиазиди. При някои пациенти, лекувани с тиазидни диуретици е възможно да се установи развитие на хиперурикемия или да се манифестира подагрозен артрит.

Електролитни нарушения:

При всички пациенти провеждащи диуретична терапия е необходим периодичен контрол на серумните електролити.

Тиазидите, в това число и хидрохлоротиазид, могат да предизвикат водни и електролитни нарушения (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупреждаващи признаци на водно или електролитно нарушение включват сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, миалгия или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения, като гадене и повръщане.

Едновременно приложение на рамиприл с тиазидни диуретици може да намали техния хипокалиемичен ефект. Вероятността за развитие на хипокалиемия е по-голяма при пациенти с чернодробна цироза, при тези с изразена диуреза, с недостатъчен прием на електролити и при пациенти лекувани с кортикостероиди и АСТН.

Възможно е развитие на хипонатриемия при едематозни пациенти в горещо време. Хлоридният дефицит обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций, дори без да има установени нарушения на калциевия метаболизъм. Изявена хиперкалциемия може да бъде индикатор за недиагностициран хиперпаратироидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спирани преди провеждане на функционални тестове на щитовидната жлеза. Установено е, че тиазидите са показали повишаване на бъбречната магнезиева екскреция, което може да причини хипомагнезиемия.



Неутропения/агранулоцитоза

Приложението на бъде преустановено, ако се установи или подозира неутропения (неутрофили фиксираната комбинация от рамиприл и хидрохлоротиазид трябва да $< 1.000/mm^3$).

Анти-допинг тест

Hydrochlorothiazide в този лекарствен продукт може да даде позитивен резултат при провеждане на анти-допинг тест.

Други

При лечение с тиазидни диуретици, пациенти с налична или липсваща анамнеза за бронхиална астма могат да проявят реакции на свръхчувствителност. Обостряне или поява на системен лупус еритематодес (SLE) може да се наблюдава при лечение с тиазиди.

Лактоза

Поради наличие на лактоза, този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с вродена галактоземия, глюкозна или галактозна малабсорбция или лактазен дефицит.

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

Съобщавани са следните лекарствени взаимодействия между продукти съдържащи комбинацията рамиприл/хидрохлоротиазид, други АСЕ инхибитори или самостоятелно хидрохлоротиазид.

Ramipril

Диуретици

При добавяне на диуретик към лечението на пациент приемащ рамиприл, обикновено се получава адитивен антихипертензивен ефект.

При пациенти, провеждащи диуретична терапия и особено при тези които скоро са започнали лечение с диуретик е възможен рязък спад на артериалното налягане. Хипотензивните ефекти на рамиприл могат да бъдат предотвратени, ако се преустанови лечението с диуретик преди началото на неговото приложение.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС), вкл. ацетил салицилова киселина ≥ 3 g/ден

Хроничното приложение на НПВС може да намали антихипертензивната ефективност на АСЕ-инхибитора. НПВС и АСЕ инхибиторите имат адитивен ефект по отношение на нивата на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, напр. пациенти в напреднала възраст или с дехидратация, може настъпи остра бъбречна недостатъчност.

Други антихипертензивни продукти

Едновременното приложение с тези лекарствени продукти може да засили хипотензивния ефект на рамиприл. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици

Едновременното използване на някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да има за резултат допълнително намаляване на кръвното налягане (вж. 4.4).



Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивният ефект на АСЕ-инхибиторите. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални противодиабетни медикаменти и инсулин

Епидемиологични проучвания установяват, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и антидиабетни продукти (инсулин, перорални хипогликемизиращи средства) може да предизвика понижаване на кръвната захар и риск от хипогликемия. *Този ефект е по-вероятно да се развие през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.*

Ацетил салицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати

Рамиприл може да се използва едновременно с ацетил салицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

Алопуринол

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и алопуринол повишава риска от развитие на бъбречна недостатъчност и може да повиши риска от поява на левкопения.

Циклоспорин

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и циклоспорин повишава риска от развитие на бъбречна недостатъчност и хиперкалиемия.

Ловастатин

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и ловастатин повишава риска от развитие на хиперкалиемия.

Прокаинамид, цитостатици или имunosупресори

Едновременната употреба на тези лекарствени продукти и АСЕ инхибитори може да повиши риска от развитие на левкопения.

Хемодиализа

Комбинацията от рамиприл/хидрохлоротиазид не е показана за употреба при пациенти подлежащи на диализа, поради докладването за наблюдаване на чести анафилактични реакции при пациенти на диализа с високо пропускливи мембрани и едновременно приложение на АСЕ инхибитор. Тази комбинация трябва да се избягва.

Hydrochlorothiazide

Амфотерицин В (парентерално), карбеноксолон, кортикостероиди, кортикотропин (АСТН) или стимулиращи лаксативи

Хидрохлоротиазид може да индуцира развитието на електролитен дисбаланс, особено хипокалиемия.

Калциеви соли

При едновременна употреба с тиазидни диуретици може да настъпи повишаване в серумните калциеви концентрации, като резултат от неговата редуцирана екскреция.

Сърдечни гликозиди

Съществува риск от дигиталисова интоксикация поради възможността от развитие на хипокалиемия, при едновременна употреба с тиазиди.

Холестирамин и холестипол

Тези лекарствени продукти могат да намалят или забавят абсорбцията на хидрохлоротиазид. Поради това, сулфонамидните диуретици трябва да се приемат поне един час преди или четири до шест часа след тези медикаменти.

Недеполяриращи миорелаксанти (напр. тубокурарин)

Хидрохлоротиазид може да повиши ефективността на тези продукти.



Лекарствени продукти, свързани с появата на torsade de pointes

Поради риск от хипокалиемия, трябва повишено внимание при едновременната употреба с медикаменти свързани с появата на torsade de pointes, като някои антипсихотици и др.

Соталол

Хипокалиемия, предизвикана от тиазидите, може да повиши риска от соталол индуцирана аритмия.

Ramipril/Hydrochlorothiazide

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или заместители на готварската сол, съдържащи калий

Въпреки, че серумният калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се установи при някои пациенти. Рискови фактори за развитието на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременната употреба на калий-задържащи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на стойностите на серумния калий. Ако рамиприл се приема едновременно с калий-губещи диуретици, хипокалиемията, която те предизвикват може да се ограничи.

Литий

Има съобщения за обратимо покачване на серумната калиева концентрация и токсичност по време на едновременното приложение на литий и АСЕ-инхибитори. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева интоксикация и да усилви повишената от АСЕ-инхибиторите литиева токсичност. Употребата на рамиприл едновременно с литий не се препоръчва. Ако все пак комбинирането им се приеме за необходимо, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на лития. (виж т. 4.4).

Триметоприм

Едновременното използване на АСЕ инхибитори и тиазиди заедно с триметоприм може да увеличи риска от развитие на хиперкалиемия.

Натриев хлорид

Намалява антихипертензивния ефект на фиксираната комбинация рамиприл/хидрохлоротиазид.

Лечение с високи дози салицилати (>3 g/дневно)

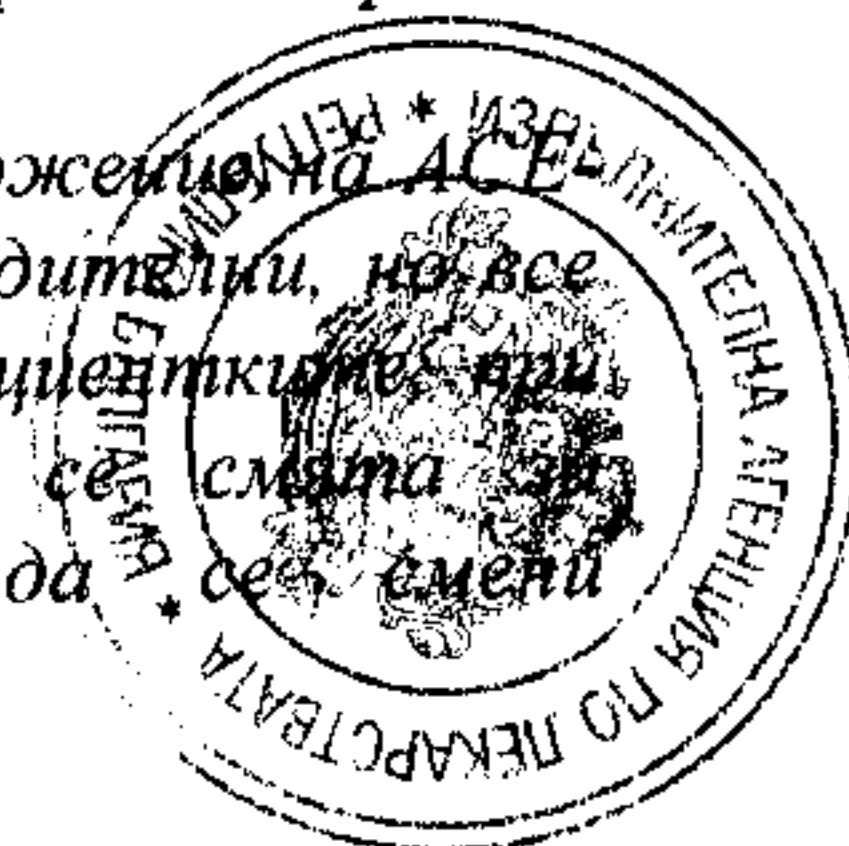
Хидрохлоротиазид може да повиши токсичността на салицилатите по отношение на централната нервна система.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността. Употребата на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна. (виж т.4.3 и4.4)

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск вследствие приложението на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но все пак не може да се изключи известно повишение на този риск. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се счита за необходимо, при планиране на бременност да се вземат предвид



антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение

Приложението на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с увреждане на плода (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, хипоплазия на черепа) и новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия).

Ако се установи експозиция на АСЕ-инхибитори от началото на втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония.

При продължителна употреба на хидрохлоротиазид по време на третия триместър на бременността може да настъпи фето-плацентарна исхемия и риск от забавено развитие на плода. Освен това има налични съобщения за редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени след употреба на хидрохлоротиазид преди термина. Хидрохлоротиазид може да намали плазменния обем, както и утеро-плацентарния кръвоток.

Кърмене

Комбинацията рамиприл/хидрохлоротиазид е противопоказна по време на кърмене. И рамиприл и хидрохлоротиазид се екскретират в майчиното мляко. При кърмачки, приложението на тиазиди е било свързано с намаляване и дори потискане на лактацията. Възможно е и развитието на свръхчувствителност към сулфонамиди, хипокалиемия и керниктер. Поради потенциалния риск от сериозни увреждания на кърмачето, от страна и на двете активни вещества, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето или за прекратяване на терапията в зависимост от важността на лечението за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

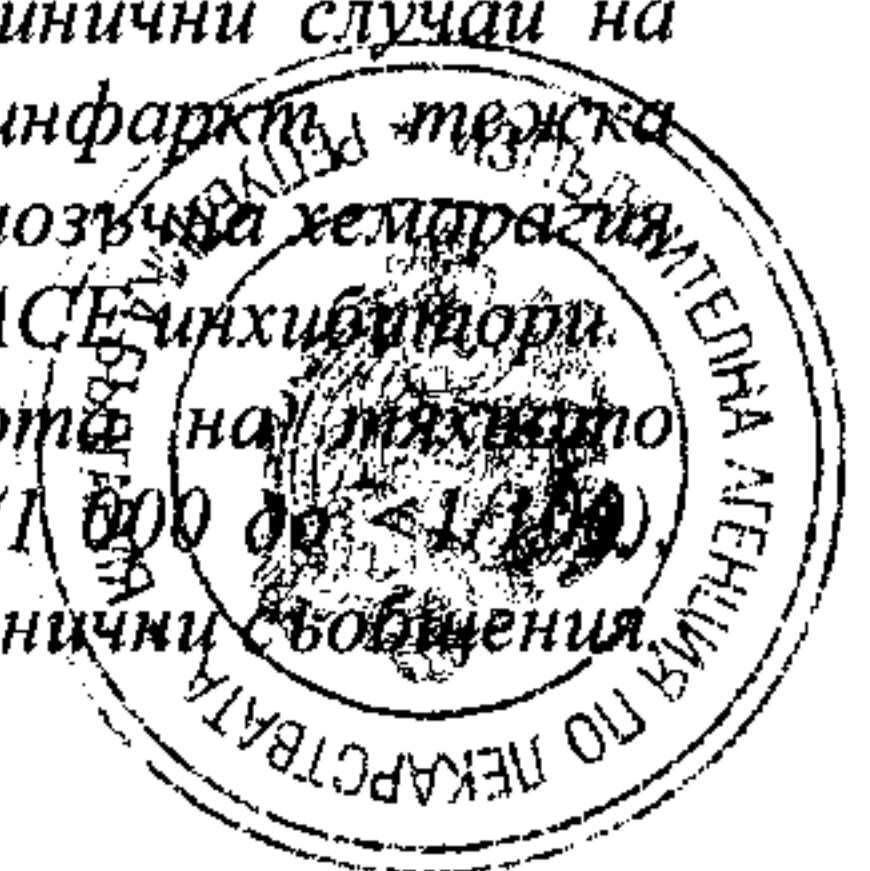
Vivace Plus може да повлияе способността за шофиране и работа с машини в лека до умерена степен.

Поради индивидуалните различия в получените ефекти, дейностите изискващи повишено внимание, като шофиране и работа с машини, могат да бъдат временно преустановени. Това е валидно най-вече в началото на лечението, при повишаване на дозата, при преминаване на лечение с друг лекарствен продукт или при едновременна употреба на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с АСЕ инхибитори, рамиприл или хидрохлоротиазид.

Тежка хипотония е наблюдавана след началото на лечението и при повишаване на дозата. Това е по-често при някои рискови групи (виж. т. 4.4). Могат да се наблюдават симптоми като замаяност, зрителни нарушения и в редки случаи те могат да бъдат комбинирани с нарушение на съзнанието (синкоп). Докладвани са единични случаи на тахикардия, палпитации, аритмия, ангина пекторис, миокарден инфаркт, тежка хипотония и шок, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, мозъчна хеморагия и исхемичен мозъчен инсулт, свързани с хипотония при употребата на АСЕ-инхибитори. Нежеланите реакции са представени според докладваната честота на тяхното появяване: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително единични съобщения.



Сърдечно-съдови нарушения:

Чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията.

Редки: тромбоемболични инциденти, синкоп.

Много редки: миокарден инфаркт, палпитации, аритмия, тахикардия, ангина пекторис, влошаване на синдром на Raynaud, венозно увреждане, тромбоза, емболизъм.

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, отпадналост, главоболие, слабост.

Нечести: сомнолентност.

Редки: *безпокойство, нарушения на обонянието, нарушения на равновесието, парестезии.*

Много редки: *преходно исхемично нарушение на съзнанието (синкоп), мозъчна хеморагия.*

Психични нарушения:

Нечести: апатия, раздразнителност.

Редки: безпокойство, обърканост, депресия, нарушение на съня.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: *протеинурия.*

Редки: *нарушена бъбречна функция, повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, дехидратация.*

Много редки: *остра бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, интерстициален нефрит, олигурия.*

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: кашлица, бронхит.

Редки: диспнея, синусит, ринит, фарингит, глосит, бронхоспазъм, интерстициална еозинофилна пневмония, сухота в устата.

Много редки: *ангионевротичен едем с фатална респираторна обструкция, белодробен оток, поради свръхчувствителност към хидрохлоротиазид.*

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, коремна болка, повръщане, храносмилателни нарушения.

Нечести: епигастрални крампи, жажда, констипация, диария, загуба на апетит.

Редки: повръщане, нарушение на вкуса, сухота в устата, стоматит, фарингит, глосит, сиалоаденит.

Много редки: *илеус, панкреатит.*

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: повишаване на чернодробните ензими и/или билирубина.

Много редки: холестатичен иктер, хепатит, жълтеница, холецистит (в случай на съществуваща холелитиаза), чернодробна некроза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

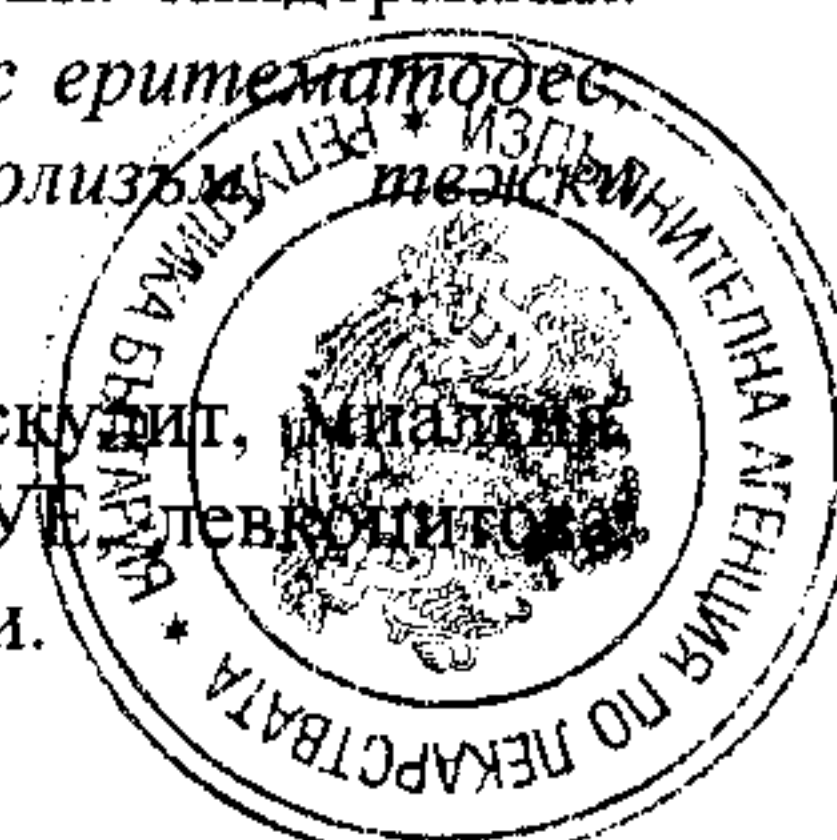
Чести: алергични реакции, като кожен обрив.

Нечести: фоточувствителност, обостряне на синдром на Raynaud, сърбеж, уртикария, неангионевротичен оток на глезените.

Редки: зачервяване, изпотяване, ангионевротичен едем.

Много редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, васкулит, *псориазис и пемфигоидни кожни реакции, лупус еритематозос, алопеция, обостряне на псориазис, онихолиза, тромбоза, емболизъм, анафилактични реакции.*

Има докладвани случаи за симптомокомплекс, включващ треска, васкулит, артралгия или артрит, позитивни антинуклеарни антитела, ускорена СУЕ, еозинофилия, фотосенсибилизация, обрив и други дерматологични прояви.



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
Редки: мускулни крампи, миалгия, артралгия, мускулна слабост, артрит.
Много редки: парализа.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: понижаване на хемоглобина и хематокрита, левкопения, тромбоцитопения.
Много редки: агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия, хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: хипокалиемия, хиперурикемия с повишаване на уреята и креатинина, хипергликемия, подагрозен артрит.

Нечести: хиперкалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперхлоремия, хиперкалциемия.

Редки: нарушения на водно-електролитния баланс (особено при пациенти с предшестващи бъбречни нарушения), хипохлоремична метаболитна алкалоза.

Много редки: повишение на триглицеридите, хиперхолестеролемия, повишаване на амилазата, влошаване на наличен диабет.

Нарушения на очите:

Нечести: конюнктивит, блефарит.

Редки: преходна миопия, замъглено виждане.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Редки: шум в ушите.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: намалено либидо.

Редки: импотентност.

Hydrochlorothiazide

Инфекции и инфестации: сialoadенит.

Нарушения на кръвта и лимфната система: левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък.

Редки: понижаване на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения.

Нарушения на метаболизма и храненето: анорексия, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитни нарушения (включително хипонатриемия и хипокалиемия), повишаване на холестерола и триглицеридите.

Психични нарушения: неспокойство, депресия, нарушение на съня.

Нарушения на нервната система: загуба на апетит, парестезии, слаб световъртеж.

Нарушения на очите: ксантопсия, преходно замъглено виждане.

Нарушения на ухото и лабиринта: вертиго.

Сърдечни нарушения: ортостатична хипотония, аритмия.

Съдови нарушения: некротизиращи ангиити (васкулити, кожни васкулити).



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: респираторен дистрес (пневмонит и белодробен едем).

Стомашно-чревни нарушения: гастрит, диария, констипация, панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения: иктер (интрахепатален холестатичен иктер).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: фотосензибилизация, обрив, кожен лупус, еритематозо-подобни реакции, обостряне на кожен лупус еритематодес, уртикария, анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: мускулни крампи.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: бъбречна дисфункция, интерстициален нефрит.

Общи симптоми: треска, слабост.

4.9. Предозиране

Симптоми:

В зависимост от степента на предозиране може да се наблюдават някои от следните симптоми: намалена диуреза, електролитни нарушения, тежка хипотония, нарушено съзнание (включително до кома), припадъци, пареза, аритмия, брадикардия, циркулаторен шок, бъбречна недостатъчност, паралитичен илеус.

Лечение:

В случай на предозиране или отравяне, лечението зависи от пътя и времето на приложение, както и от естеството и тежестта на симптомите. Допълнително към общите мероприятия, предприемани за отстраняване на приетите лекарствени вещества (стомашен лаваж, абсорбенти и натриев сулфат, в рамките на 30 минути след приема на таблетките, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид), трябва да бъдат мониторирани виталните показатели и, ако е необходимо, те трябва да бъдат коригирани в условията на отделение за интензивни грижи. По принцип, рамиприл не може да се елиминира чрез диализа.

В случай на хипотония, първостепенното лечение включва инфузиране на стандартен физиологичен разтвор. Ако ефектът е недостатъчен трябва да се приложат венозни катехоламини. Терапия с инфузия на ангиотензин II, също може да се има в предвид.

При наличие на медикаментозно резистентна брадикардия е подходящо поставянето на временен расетакер. Необходим е постоянен контрол на виталните показатели, водното, електролитното и киселинното равновесие, кръвната глюкоза и креатинина. В случай на хипокалиемия е необходимо внасяне на калиеви заместители.

В случай на животозастрашаващ ангионевротичен едем, засягащ езика, глотиса и/или ларинкса, се препоръчват следните лечебни мерки:

Незабавно подкожно прилагане на разтвор на адреналин (0.3 до 0.5 ml - 1:1000) или бавно интравенозно приложение на адреналин при постоянен контрол на артериалното налягане и ЕКГ. По-нататък е препоръчително интравенозното приложение на антихистамини и H₂-блокери. В добавка към адреналина може да се приложи C1 естеразен инхибитор, ако в дадения случай се касае за известна C1 естеразна инхибиторна недостатъчност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: ACE инхибитори и диуретици.

АТС Код - C 09B A05



Vivace Plus е лекарствен продукт с антихипертензивен и диуретичен ефект. Рамиприл и хидрохлоротиазид се прилагат самостоятелно или в комбинация за лечение на хипертония.

Антихипертензивните ефекти на двете субстанции се допълват. Ефектите на понижаване на кръвното налягане на двете субстанции са адитивни, докато загубата на калий, причинена от хидрохлоротиазид, се редуцира от ефекта на рамиприл.

Ramipril:

Рамиприлат, активният метаболит на продръг рамиприл, потиска ензима дипептидил карбоксипептидаза (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим, кининаза II). Този ензим се катализира в плазмата, където се осъществява превръщането на ангиотензин I в активния вазоконстриктор ангиотензин II и разпадането на активния вазодилатор брадикинин.

Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разпада на брадикинин водят до вазодилатация.

Рамиприлат води до понижена секреция на алдостерон, тъй като ангиотензин II стимулира също и секрецията на алдостерон. Повишената брадикининова активност допринася за кардиопротективните и ендотелно-протективни ефекти, които са били наблюдавани при опити с животни. Не е известно до каква степен това води до някои нежелани лекарствени реакции (напр. суха кашлица).

Приложението на рамиприл води до значително понижаване на периферното съдово съпротивление. Обикновено няма големи промени в бъбречния плазмен поток или в скоростта на гломерулната филтрация.

Приложението на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно повишаване на сърдечната честота. При повечето пациенти с хипертония, след перорално приложение на еднократна доза, антихипертензивният ефект настъпва след 1-2 часа, максимален ефект се достига на 3-6 час и продължава до 24 часа. При продължително приложение на рамиприл максималният ефект се появява след 2-4 седмици. Доказано е, че по време на продължително лечение антихипертензивният ефект се поддържа за 2 години.

Рязко прекъсване на лечението с рамиприл не води до рязко или силно повишаване на кръвното налягане (ребаунд ефект).

Hydrochlorothiazide:

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик, който потиска реабсорбцията на натрий и хлор в дисталните тубули. Повишената бъбречна екскреция на тези йони се съпътства от повишена екскреция на урина (в резултат на осмоза). Екскрецията на калий и магнезий е повишена, докато екскрецията на урея е понижена. Високи дози водят до повишена екскреция на бикарбонати, продължителното лечение понижават екскрецията на калций.

Вероятният механизъм на действие на хидрохлоротиазид е нарушен натриев баланс, понижаване на извънклетъчната течност и плазмен обем, промяна в бъбречно-съдовото съпротивление както и понижен отговор към норадреналин и ангиотензин II.

Екскрецията на електролити и течности започва около 2 часа след приложението; максимум се достига след 3-6 часа и продължава 6-12 часа. Антихипертензивен ефект се наблюдава след 3-4 дни и продължава до 1 седмица след прекъсване на лечението.

При продължително приложение антихипертензивен ефект се наблюдава при ниски от необходимите за диуретичен ефект. Антихипертензивният ефект е придружен от леко повишаване на филтрацията, бъбречно-съдовото съпротивление и активността на плазмения ренин.



Високи еднократни дози от хидрохлоротиазид могат да понижат плазменния обем, скоростта на гломерулна филтрация, бъбречния плазмен поток и средното артериално кръвно налягане. При продължително лечение с ниски дози плазменният обем остава понижен, докато сърдечният дебит и скоростта на гломерулна филтрация се връщат до началните стойности преди започване на лечението. Средното артериално кръвно налягане и системната съдова резистентност остават понижени.

Тиазидните диуретици могат да потиснат лактацията.

5.2. Фармакокинетични свойства

Ramipril:

Рамиприл подлежи на екстензивен чернодробен first-pass метаболизъм, което води до образуване (главно чрез чернодробна хидролиза) на единствения активен метаболит рамиприлат. Освен това формиране на рамиприлат, рамиприл се глюкуронира и се превръща в рамиприл дикетопиперазин (естер). Рамиприлат също се глюкуронира и се превръща в рамиприлат дикетопиперазин (киселина). Като резултат на този процес на активиране/метаболизиране, бионаличността на перорално приетия рамиприл е приблизително 20%.

Бионаличността на рамиприлат след перорално приложение на 2.5 mg и 5 mg рамиприл е приблизително 45%, сравнена с неговата наличност след интравенозно приложение на същите дози. След перорално приложение на 10 mg радиоактивно белязан рамиприл, приблизително 40% се екскретират с фецеса и около 60% с урината. След интравенозно приложение на рамиприл, приблизително 50-60% от дозата се открива в урината (като рамиприл и неговите метаболити) и около 50% се елиминира по други пътища. След интравенозно приложение на рамиприлат, около 70% от веществото и неговите метаболити се откриват в урината, като 30% от рамиприлат се елиминира по други пътища. След перорално приложение на 5 mg рамиприл при пациенти с дрениран жлъчен тракт, приблизително същото количество рамиприл и неговите метаболити се екскретират чрез урината и жлъчката през първите 24 часа.

Около 80-90% от метаболитите, екскретирани чрез урината и жлъчката, са идентифицирани като рамиприлат или метаболити. Рамиприл глюкуронид и рамиприл дикетопиперазин са 10-20% от общото количество, докато неметаболизираният рамиприл е около 2%.

Проучвания при кърмещи животни показват, че рамиприл преминава в майчиното мляко. Рамиприл се абсорбира бързо след перорално приложение. Времето на полуживот е около 1 час. Пиковите плазмени концентрации на рамиприлат се достигат 2-4 часа след перорално приложение на рамиприл. Плазмените концентрации на рамиприлат имат многофазно понижаване. Началните фази на разпределение и елиминиране имат $t_{1/2}$ около 3 часа. Следва интермедиялна фаза с $t_{1/2}$ около 15 часа и терминална фаза с много ниски плазмени концентрации на плазменния рамиприлат около 4-5 дена. Тази терминална фаза се дължи на бавното дисоцииране на рамиприлат от свързането към ACE.

Независимо от продължителната терминална фаза, след еднократна дневна доза от 2.5 mg или повече рамиприл, след около 4 дена се достига равновесно състояние. Ефективният полуживот, значим за приложението, е 13-17 часа при многократно приложение.

След интравенозно приложение системният обем на разпределение на рамиприл е приблизително 90 L и на рамиприлат е около 500 L.

Приблизително 73% и 56% от рамиприл и рамиприлат се свързват с плазмените протеини.

Кинетиката на рамиприл/рамиприлат при здрави доброволци на възраст от 65 години съответства на тяхната кинетика при здрави млади доброволци.



При пациенти с нарушена бъбречна функция, бъбречната екскреция на рамиприлат е понижена и клирънсът на рамиприлат корелира пропорционално на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на рамиприлат, които се понижават по-бавно, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

При приложение на високи дози рамиприл (10 mg), чернодробно нарушение забавя превръщането на рамиприл в рамиприлат, което води до повишени плазмени концентрации на рамиприл и се забавя елиминирането на рамиприлат. При здрави пациенти и пациенти с хипертония не е наблюдавано значимо натрупване на рамиприл и рамиприлат след перорално приложение на 5 mg рамиприл веднъж дневно за 2 седмици.

Hydrochlorothiazide:

Около 70% от хидрохлоротиазид се абсорбира след перорално приложение и бионаличността е около 70%. Максимална плазмена концентрация от 70 ng/ml се достига 1.5-4 часа след перорално приложение на 12.5 mg хидрохлоротиазид. Максимална плазмена концентрация от 142 ng/ml се достига 2-5 часа след перорално приложение на 25 mg хидрохлоротиазид. Максимална плазмена концентрация от 260 ng/ml се достига 2-4 часа след перорално приложение на 50 mg хидрохлоротиазид. Около 40% от хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини.

Хидрохлоротиазид се елиминира почти напълно и в непроменена форма (над 95%) чрез бъбреците. След перорално приложение на еднократна доза, 50-70% се екскретират в рамките на 24 часа.

Субстанцията може да бъде открита в урината 60 мин. след приложението. Времето на полуживот е 5-6 часа. Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид е тясно свързан с креатининовия клирънс. При пациенти с гломерулна филтрация под 10 mg/min, само 10% от приложената доза се открива в урината. Последните проучвания показват, че част от екскрецията на хидрохлоротиазид се извършва по други пътища (жлъчка).

Хидрохлоротиазид преминава в майчиното мляко в малки количества. Не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на хидрохлоротиазид при чернодробна цироза. Няма проучвания на фармакокинетиката на хидрохлоротиазид при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Ramipril и Hydrochlorothiazide

Едновременното приложение на двете субстанции не повлиява бионаличността на отделните компоненти. Фиксираната комбинация от 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид е еквивалентна на тяхното едновременно самостоятелно приложение и могат да се приемат като биоеквивалентни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания, наблюдаваните ефекти се дължат на повишена фармакодинамична активност (промяна в плазмените електролити, нарушение на юктагломерулната система и анемия) при дози, които значително надвишават терапевтичните дози при хора.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти при зайци и плъхове, а са наблюдавани ефекти само при плъхове, получаващи високи дози, по време на бременност и кърмене (дилатация на бъбречното легенче).

В проучвания върху животни, АСЕ инхибиторите предизвикват нежелани ефекти по време на късните фази на бременността, изразяващи се във вътреутробна смърт и конгенитални дефекти, основно засягащи черепа. Докладвани са също така и ефекти на фетотоксичност, забавяне на интраутеринното развитие и отслабване на артериозус. Тези аномалии вероятно се дължат отчасти на директните ефекти на АСЕ



инхибиторите върху феталната ренин ангиотензинова система, и отчасти на исхемия дължаща се на хипотония на майката и на намален фето-плацентарен кръвоток. Предклиничните данни не показват друг особен риск за хора, въз основа на конвенционални проучвания на фармакология на безопасността, токсикология при многократно приложение, генотоксичност и карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Нишесте, прежелатинизирано
Натриев стеарилфумарат

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

24 (двадесет и четири) месеца от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25⁰С в оригиналната опаковка.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Таблетки по 10 броя или по 14 броя в блистери от Al/Al фолио.
3 блистера по 10 броя таблетки в картонена кутия.
2 блистера по 14 броя таблетки в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Актавис“ ЕАД
ул. “Атанас Дуков” № 29
1407, София, България
Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Вивейс Плюс 2.5/12.5 mg: РУ № П-10476/08.03.2005
Вивейс Плюс 5/25 mg: РУ № П-10477/08.03.2005

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

669/22.02.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2008 г.

