

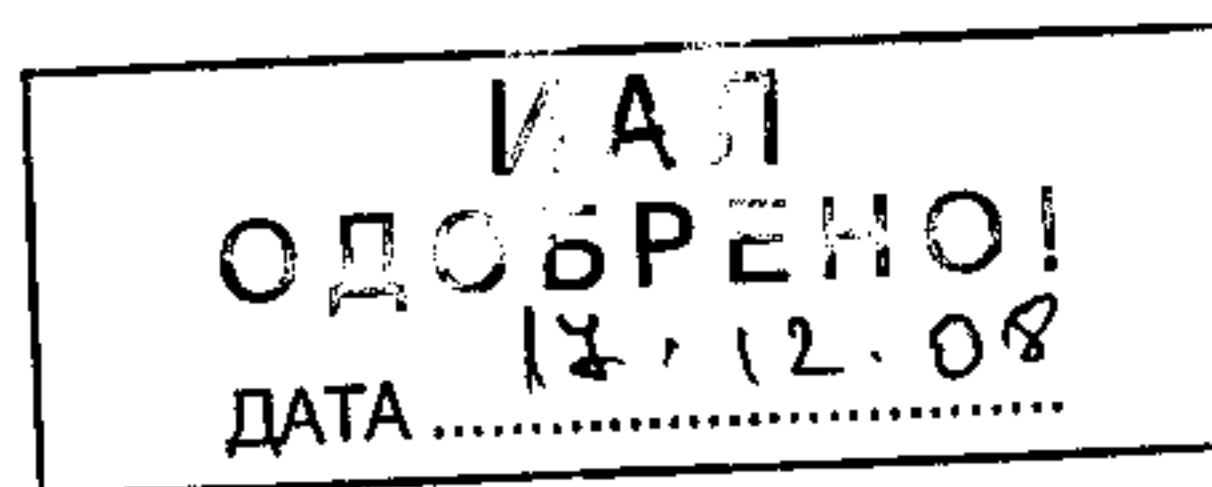
**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erygra 10 mg film-coated tablets

Ефира 10 mg филмирани таблетки



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), което е еквивалентно на 10 mg монтелукаст (*montelukast*).

Помощно вещество: Всяка филмирана таблетка съдържа 122,2 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бежова, кръгла филмирана таблетка с принтиран релефен надпис "93" от едната страна и "7246" от другата страна на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ефира 10 mg филмирани таблетки е показана за лечението на астма като допълнителна терапия при пациентите с лека до умерено тежка персистираща астма, която не е контролирана адекватно с инхалаторни кортикостероиди и при която бързо-действащите  $\beta$ -агонисти давани при необходимост не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата. При пациенти с астма, при които Ефира 10 mg филмирани таблетки е показана за лечение на астма, монтелукаст може също да облекчи симптомите на сезонен алергичен ринит.

Освен това Ефира 10 mg филмирани таблетки е показана за профилактика на астма, при която преобладаващ компонент е бронхоспазъм, индуциран от усилия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата за пациенти с астма или с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит, на възраст на и над 15 години е една таблетка от 10 mg дневно, приемана вечер.

*Общи препоръки:* терапевтичният ефект на Ефира върху показателите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. Ефира може да се приема с или без храна. На пациентите трябва да бъде препоръчано да продължат да приемат Ефира дори и ако тяхната астма е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата. Ефира не трябва да се използва едновременно с други продукти, съдържащи същото активно вещество, монтелукаст.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, такива с бъбречна недостатъчност или с леко до средно тежко чернодробно увреждане. Няма данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Дозата е еднаква за мъже и жени.

*Терапия с Ефира 10 mg филмирани таблетки във връзка с друго лечение на астма*

Ефира 10 mg филмирани таблетки може да бъде добавена към вече съществуващия терапевтичен режим на пациента.



**Инхалаторни кортикостероиди:** Лечението с Ефира 10 mg филмирани таблетки може да се използва като допълнителна терапия при пациенти, при които инхалаторните кортикостероиди плюс кратко действащи  $\beta$ -агонисти "при нужда" осигуряват неадекватен контрол на клиничните прояви. Монтелукаст не трябва да бъде заместител за инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

#### *Деца и юноши (под 18 годишна възраст)*

Ефира 10 mg филмирани таблетки не се препоръчват за употреба при деца под 15 годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност (виж точка 5.1).

5 mg таблетки за дъвчене са предназначени за деца на възраст между 6 и 14 годишна възраст.

4 mg таблетки за дъвчене са предназначени за деца на възраст между 2 и 5 годишна възраст.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества .

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

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват перорално монтелукаст за лечение на остри пристъпи на астма, както и да подържат на разположение подходящи животоспасяващи лекарства. При развитие на остър астматичен пристъп трябва да се използва краткодействащ инхалаторен  $\beta$ -агонист. Пациентите трябва да се обърнат за съвет към лекуващия ги лекар, колкото е възможно по-скоро, ако се нуждаят от повече инхалации от краткодействащи  $\beta$ -агонисти, отколкото е обичайно.

Монтелукаст не трябва да бъде заместител на инхалаторните или перорални кортикостероиди.

Няма данни, доказващи, че дозата на пероралните кортикостероиди може да бъде намалена, когато едновременно се дава и монтелукаст.

В редки случаи, пациентите на лечение с антиастматични средства включително монтелукаст може да се представят със системна еозинофилия, понякога с клинични прояви на васкулит, отговарящ на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системна кортикостероидна терапия. Тези случаи обикновено, но не винаги са свързани с намаляването на дозата или прекратяване на пероралната кортикостероидна терапия. Вероятността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с внезапната поява на синдрома на Churg-Strauss не може да бъде изключена, нито установена. Лекарите трябва да бъдат бдителни по отношение на появата на еозинофилия при техните пациенти, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, сърдечно-съдови усложнения и/или невропатия. Пациентите, които развият подобни симптоми трябва да се преоценят и да се преразгледа терапевтичният режим.

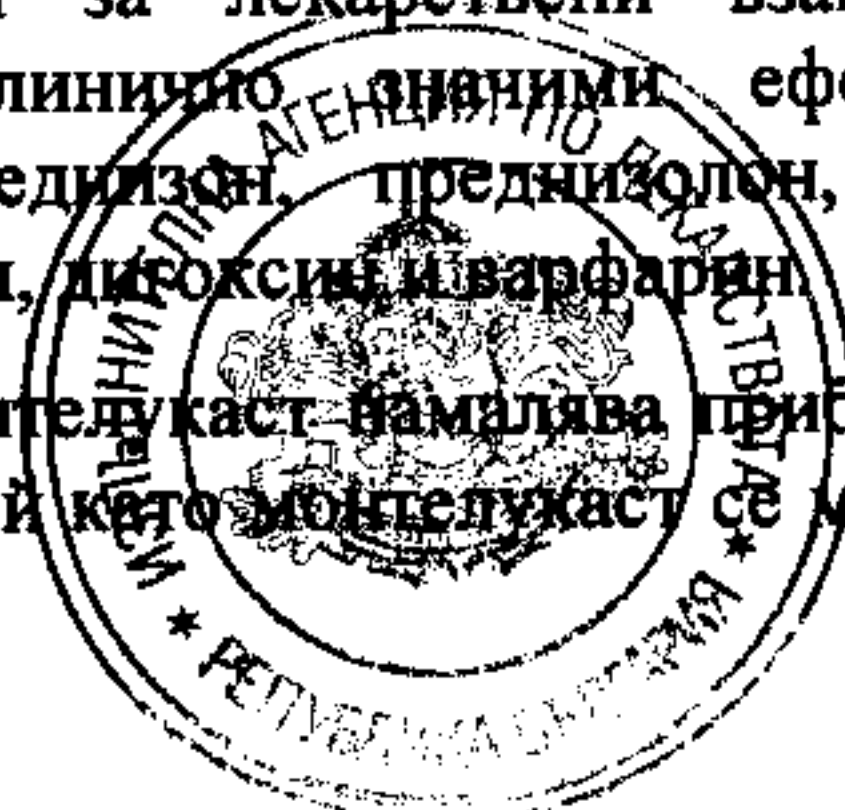
Лечението с монтелукаст не променя необходимостта на пациентите с аспиринова астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

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

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

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани рутинно в профилактиката и хроничното лечение на астма. В клиничните изпитвания за лекарствени взаимодействия препоръчаната клинична доза за монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарства: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дисоксимид и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за монтелукаст намалява приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира



от CYP 3A4, когато се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин, и особено при деца, е необходимо повишено внимание.

*In vitro* изпитвания са показали, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това, данните от клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представителен за лекарства, които се метаболизират основно от CYP 2C8) са показали, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст да промени подчертано метаболизма на лекарствата, метаболизирани от този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглидин).

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### *Употреба по време на бременност*

Проучванията при животни не са показали вредни ефекти по отношение на бременността или ембрионалното/феталното развитие.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не са показали причинна връзка между приложението на монтелукаст и появата на малформации (т.е. дефекти на крайниците), за които има редки съобщения от световния пост-маркетингов опит.

Монтелукаст може да бъде използван по време на бременност само в случай на категорична необходимост.

##### *Употреба по време на кърмене*

Изпитванията при плъхове са показали, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.5). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко.

Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки само, ако се счита, че е изключително необходим.

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

Ефира 10 mg филмирани таблетки не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, в много редки случаи има съобщения за световъртеж или сънливост.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценен в клинични изпитвания както следва:

10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти с астма на възраст на и над 15 години.

10 mg филмирани таблетки при приблизително 400 възрастни пациенти с астма и сезонен алергичен ринит, на и над 15 годишна възраст.

5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 пациенти с астма на възраст между 6 и 14 години.

При пациентите с астма лекувани с монтелукаст по време на клинични изпитвания, в по-висока честота от пациентите на плацебо често ( $\geq 1/100$  до  $\leq 1/10$ ) са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции:



Системо-органична класификация	Възрастни пациенти 15 години и по-възрастни (две 12-седмични изпитвания ; n=795)	Педиатрични пациенти 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване; n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615)
Нарушения на нервната система	Главоболие	Главоболие
Нарушения на стомашно-чревния тракт	Коремна болка	

С удължаване на лечението от клиничните изпитвания при ограничен брой пациенти до 2 години за възрастните и до 6 месеца за педиатричните пациенти на възраст между 6 и 14 години, профилът на безопасност не се промени.

От пост-маркетинговия опит са съобщени следните нежелани реакции:

Нарушения на кръвта и лимфната система: повишена тенденция към кървене.

Нарушения на имунната система: реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, чернодробна еозинофилна инфилтрация.

Психични нарушения: нарушения на съня, включително кошмари, халюцинации, психомоторна хиперреактивност (включително раздразнителност, безпокойство, възбуда включително агресивно поведение и тремор), депресия, безсъние.

Нарушения на нервната система: световъртеж, сънливост, парестезия/хипестезия, гърчове.

Сърдечни нарушения: палпитации.

Нарушения на стомашно-чревния тракт: диария, сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане.

Хепато-билиарни нарушения: повишени нива на серумните трансaminaзи (ALT, AST), холестатичен хепатит.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: ангиоедем, посиняване, уртикария, пруритус, обрив.

Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъка: артралгия, миалгия, включително мускулни крампи.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: астения/изтощение, физическо неразположение, оток.

По време на лечение с монтелукаст на пациенти с астма, са получени много редки (<1/10 000, неизвестни (не може да бъде изчислена от наличните данни)) съобщения за синдром на Churg-Strauss (CSS) (вж. точка 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Няма налична специфична информация относно лечението на предозиране с монтелукаст. При изпитвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган на пациенти в дози до 200 mg/дневно в продължение на 22 седмици и в краткосрочни изпитвания – до 900 mg/дневно на пациенти за приблизително една седмица без клинично значими нежелани реакции.

От пост-маркетинговия опит и клиничните изпитвания има съобщения за остро предозиране с монтелукаст. Те включват съобщения при възрастни и деца (с дози от 1000 mg и по-високи (приблизително 61 mg/kg при 42-месечно дете). Наблюдаваните клинична картина и лабораторни



резултати са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. В по-голямата част от съобщенията за предозиране не е имало нежелани събития. Най-често наблюдаваните нежелани събития са в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и включват коремна болка, сомнолентност, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперреактивност.

Не е известно дали монтелукаст се диализира посредством перитонеална или хемо-диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: левкотриенови рецепторни антагонисти

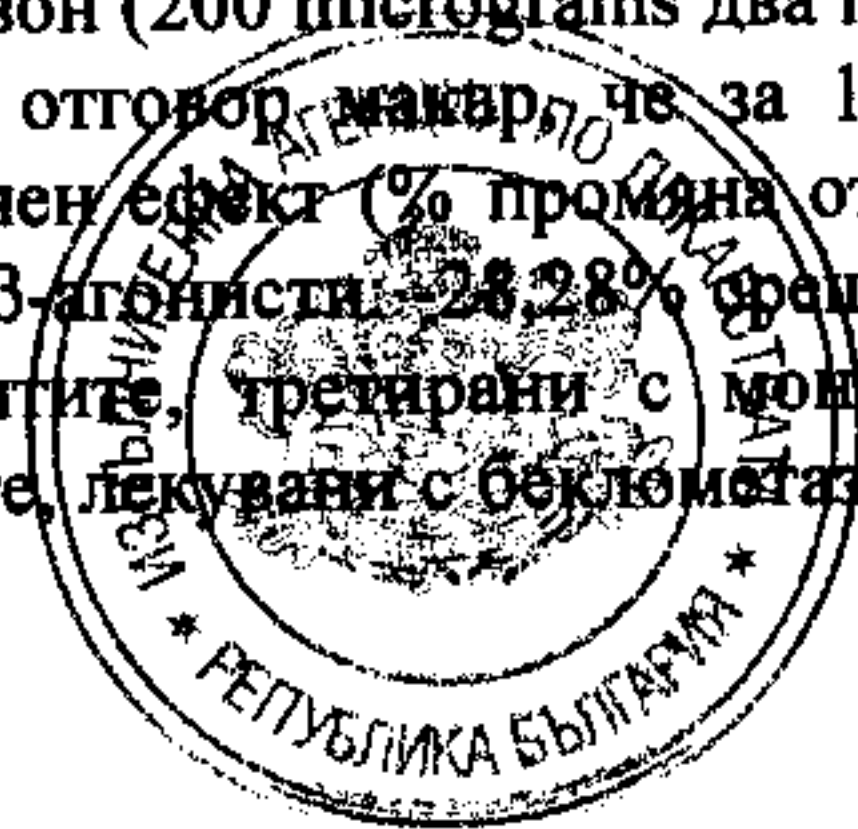
АТС код: R03D C03

Цистениловите левкотриени ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) са мощни възпалителни ейкозаноиди, които се освобождават от различни клетки, включително мастоцитите и еозинофилни гранулоцити. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистенил левкотриенови (CysLT) рецептори. CysLT тип 1 ( $CysLT_1$ ) рецепторът е разположен в дихателните пътища при човека (включително гладката мускулатура на дихателните пътища и макрофагите) и върху други про-инфламаторни клетки (включително еозинофили и някои типове миелоидни стволови клетки). Цистенил-левкотриените са свързани с патофизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма, медираните от левкотриените ефекти включват редица реакции като бронхоспазъм, лигавична секреция, васкуларен пермеабилитет и струпване на еозинофили. При алергичен ринит, CysLT се освобождава от назалната лигавица след контакт с алергена по време както на ранно-фазовите, така и на късно-фазовите реакции и са свързани със симптомите на алергичния ринит. Интраназална провокация с CysLT доказва повишаване на интраназалното съпротивление и симптоми на назална обструкция.

Монтелукаст е активна съставка, приложена перорално и се свързва с висок афинитет и селективност към  $CysLT_1$  рецептора. В клинични изпитвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията благодарение на инхалаторния  $LTD_4$  в дози от 5 mg. В рамките на два часа след перорално приложение се наблюдава бронходилатация. Бронходилатиращия ефект, предизвикан от  $\beta$ -агонист беше адитивен спрямо този, предизвикан от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира ранната и късната фаза на бронхоконстрикцията благодарение на антигенното активиране. Монтелукаст, в сравнение с плацебо намалява броя на еозинофилите в периферната кръв при възрастни и педиатрични пациенти. В отделно изпитване лечението с монтелукаст води до значимо намаление на еозинофилите в дихателните пътища (определени в храчка) и в периферната кръв, докато подобрява контрола на астмата.

В изпитвания при възрастни 10 mg монтелукаст веднъж дневно, сравнен с плацебо е доказал значително подобрение в сутрешния форсиран експираторен обем за 1 минута (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходните стойности), AM върховия експираторен дебит (24,5 l/min спрямо 3,3 l/min промяна спрямо изходните стойности) и значимо намаление в общата употреба на  $\beta$ -агонисти (-26,1% спрямо 4,6% промяна от изходните стойности). Подобрението в съобщаваните от пациентите симптоми през деня и нощта е било значително по-добро, отколкото при плацебо.

Изпитванията при възрастни са доказали способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторния кортикостероид (% промяна от изходните показатели за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст спрямо беклометазон по отношение на  $FEV_1$ : 5,43% срещу 1,04%; употреба на  $\beta$ -агонист: -8,70% срещу 2,64%). Сравнен с инхалаторен беклометазон (200 micrograms два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст е демонстрирал по-бърз начален отговор, макар че за 12-седмично изпитване беклометазон е осигурил по-добър среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните показатели съответно за  $FEV_1$ : 7,49% срещу 13,3%; употреба на  $\beta$ -агонисти: -28,28% срещу -43,89%). Все пак, сравнени с беклометазон, висок процент от пациентите, третирани с монтелукаст са достигнали подобни клинични отговори (напр. 50% от пациентите, лекувани с беклометазон постигат



подобрене във  $FEO_1$  от приблизително 11% или повече над изходните стойност, докато приблизително 42% от пациентите, третирани с монтелукаст достигат същия отговор).

За оценка на симптоматичното лечение на сезонен алергичен ринит при възрастни пациенти и юноши на и над 15 годишна възраст с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит, е било проведено клинично изпитване. В проучването таблетките монтелукаст от 10 mg прилагани веднъж дневно са демонстрирали статистически значимо подобрене в скората на дневните симптоми на ринит в сравнение с плацебо. Скорът на дневните симптоми на ринит е средното от скората от дневните назални симптоми (назална конгестия, ринорея, назален сърбеж) и скората на нощните симптоми (назална конгестия при събуждане, затруднено заспиване и събуждане през нощта). Общата оценка на алергичния ринит дадена от лекари и пациенти в сравнение с плацебо е била значително подобрена. Оценката на ефикасността при астма не е била основна цел на това изпитване.

В 8-седмично изпитване при пациенти на възраст между 6 и 14 години, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо значително е подобрил респираторната функция ( $FEO_1$  8,71% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; върхов експираторен дебит 27,9 l/min спрямо 17,8 l/min промяна от изходните стойности) и намаление употребата на  $\beta$ -агонист при необходимост (-11,7% спрямо +8,2% промяна от изходната).

В 12-седмично изпитване при възрастни е била демонстрирана значима редукция на бронхоспазъм при усилие (максимално понижаване на  $FEO_1$  22,33% за монтелукаст срещу 32,40% за плацебо; време необходимо за възстановяване до 5% от изходния  $FEO_1$  44,22 min. срещу 60,64 min.). Ефектът е останал постоянен през целия 12-седмичен период на изпитването. Редуцирането на бронхоспазъма при усилие също е било демонстрирано в краткосрочно изпитване при пациенти на възраст между 6 и 14 години (максимално понижаване на  $FEO_1$  18,27% срещу 26,11%; време за възстановяване до 5% от изходния  $FEO_1$  17,76 min спрямо 27,98 min). Ефектът при двете изпитвания е бил доказан в края на еднократния дозов интервал.

При пациенти с аспиринова астма, получаващи успоредно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст в сравнение с плацебо е довело до значимо подобрене в контрола на астмата ( $FEO_1$  8,55% срещу -1,74% промяна от изходния и намаление в общата употреба на  $\beta$ -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна от изходния показател).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. За филмираните таблетки от 10 mg средната пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига три часа ( $T_{max}$ ) след приложението при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 64%. Пероралната бионаличност и  $C_{max}$  не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността са били доказани в клинични изпитвания, при които филмираните таблетки от 10 mg са прилагани независимо от времето на хранене.

За таблетките за дъвчене от 5 mg  $C_{max}$  се достига за два часа след прилагането при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 73% и намалява до 63% от стандартната храна.

**Разпределение:** Монтелукаст се свързва повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение при стационарно състояние (*steady-state*) достига 8-11 литра. Изпитванията проведени при плъхове с радиомаркиран монтелукаст са показали минимално преминаване на кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркирания материал на 24 час след дозата са минимални и във всички други тъкани.

**Биотрансформация:** Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В изпитвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст при възрастни в стационарно състояние не могат да бъдат измерени.

*In vitro* изпитванията с човешки чернодробни микrozоми са показали, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Въз основа на по-нататъшни *in vitro* резултати в човешки чернодробни микrozоми е било установено, че терапевтичната плазмена

концентрация на монтелукаст не инхибира цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, или 2D6. Приносът на метаболитите за терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

**Елиминиране:** При здрави възрастни плазмения клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността се открива в изпражненията на 5-я ден и <0,2% - в урината. Това, заедно с определената перорална бионаличност показва, че монтелукаст и метаболитите му се екскретират основно през жлъчката.

**Специфични групи пациенти:** Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или лека до умерено тежка чернодробна недостатъчност. Изпитвания при пациенти с бъбречна недостатъчност не са провеждани. Тъй като монтелукаст и метаболитите му се елиминират през жлъчните пътища, не се налага адаптиране на дозата при пациенти с бъбречни увреждания. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен >9).

При много високи дози монтелукаст (20- до 60 пъти над препоръчаната доза за възрастни) се наблюдава понижаване на плазмената концентрация на теофилин. Този ефект не се наблюдава при препоръчаната доза от 10 mg веднъж дневно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В изпитвания за токсичност, провеждани при животни са били наблюдавани минимални биохимични промени в ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, преходни по своята характеристика. Проявите на токсичност при животните са били хиперсаливация, гастро-интестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Те се наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни нежеланите ефекти са се появили при дози от 150 mg/kg/дневно (>232 пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози). При изпитванията при животни монтелукаст не е повлиял фертилитета или репродуктивните възможности при системна експозиция, по-висока от клинична системна експозиция повече от 24-пъти. В едно проучване на женския фертилитет при плъхове с доза 200 mg/kg/ дневно (> 69 пъти над системната клинична експозиция) е било отбелязано леко намаление на телесното тегло на малките. В изпитване при зайци е била установена по-висока честота на незавършена осификация в сравнение с контролните животни, при системна експозиция над 24-пъти по-висока от клиничната. При плъхове не са били наблюдавани аномалии. Установено е, че монтелукаст преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата на животните.

При еднократно перорално приемане на дози до 5 000 mg/kg/ от мишки и плъхове (15 000 mg/m<sup>2</sup> и 30 000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и плъхове), в изпитване за максимална доза не са били наблюдавани смъртни случаи. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчаната човешка дневна доза за възрастни (базирайки се на телесно тегло за възрастни пациенти 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен за мишки за UVA, UVB и лъчите от видимия спектър в дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително 200 пъти над основната системна експозиция).

Монтелукаст не е мутагенен, нито туморогенен при *in vivo* и *in vitro* тестове, проведени при гризачи.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина

Натриев лаурилсулфат

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза





Прежелатинизирано нишесте (царевично)  
Натриев нишестен гликолат (царевичен) тип А  
Магнезиев стеарат

Обвивка

Опадри 20А23676 Жълто, съдържаща хидроксипропил целулоза

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е171)

Железен оксид, жълт (Е172)

Железен оксид, червен (Е172)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

36 месеца.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение. Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

## 6.5 Данни за опаковката

Алуминиево – алуминиеви блистери

Ефира 10 mg филмирани таблетки се предлагат в опаковки от 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90,98 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ УПОТРЕБА



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2008

