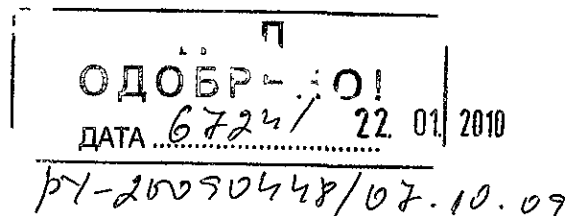


Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел Генерикон 75 mg филмирани таблетки
Clopidogrel Genericon 75 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*) като клопидогрелов безилат (*clopidogrel besilate*).

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 2,80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с надпис "75" от едната страна и приблизителен диаметър 8,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел е показан при възрастни за предпазване от атеротромботични инциденти при:

- Пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.

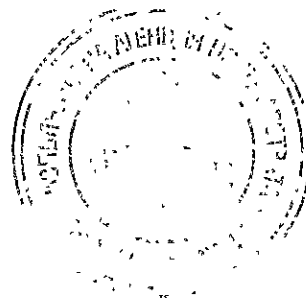
За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и лица в старческа възраст
Клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg с или без храна.
- Педиатрични пациенти
Безопасността и ефикасността на клопидогрел при деца и юноши все още не са установени.
- Бъбречно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно нарушение (вж точка 4.4)
- Чернодробно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Clopidogrel_Genericon_75mg_fc_tablets_SPC.doc



Кратка характеристика на продукта

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Подобно на други антитромботични средства, клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин Пв/IIIa инхибитори или нестероидни противовоспалителни средства, включително СОХ-2 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургия. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения, със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътречрни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното при лечение с клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК), а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са докладвани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайно лечение. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е възможно животозастрашаващо състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Поради липса на данни, клопидогрел не се препоръчва през първите 7 дни след остър исхемичен инсулт.

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен. Следователно при такива болни клопидогрел се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Опитът е ограничен при болни с умерено изразено чернодробно заболяване, които могат да имат хеморагична диатеза. По тази причина, клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при тази популация (вж. точка 4.2).

Клопидогрел Генерикон съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Кратка характеристика на продукта

Перорални антикоагуланти: едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.4).

Глюкопротеин П₂/Уа инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния, когато приемат едновременно глюकोпротеин П₂/Уа инхибитори (вж. точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg АСК два пъти дневно обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел за един ден. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба става с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (вж. точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване при здрави хора, клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация, предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин или нефибрин специфични тромболитични агенти и хепарин е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. т. 4.8.).

Нестерондни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично проучване, проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително СОХ-2 инхибитори, и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (виж точка 4.4).

Друго съпътстващо лечение: проведени са значителен брой клинични проучвания за проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин или с атенолол и нифедипин заедно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, циметидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се промененя от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучвания върху човешки чернодробни микрозоми показваха, че карбоксилевата киселина, метаболит на клопидогрела би могла да инхибира активността на Цитохром Р₄₅₀2С₉. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарствени продукти като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират чрез същия Цитохром Р₄₅₀2С₉. Данни от

Кратка характеристика на продукта

проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид безопасно могат да се прилагат успоредно с клопидогрел.

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел обаче, са получавали голям брой съпътстващи лекарствени продукти, включващи диуретици, бета блокери, АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижаващи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, и GP Пв/Ша антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

Поради липса на клинични данни относно експозицията на клопидогрел по време на бременност, като предпазна мярка е за предпочитане да не се използва клоридогрел по време на бременност.

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че клопидогрел се екскретира в кърмата. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с клопидогрел.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинично значимите нежелани лекарствени реакции наблюдавани в проучванията са обсъдени по-долу. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно

Кървенето е най-често съобщаваната реакция, както при клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е съобщавана най-често през първия месец на лечението.

В CAPRIE, при пациенти лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е 9,3%. Честотата на тежките случаи е 1,4% при клопидогрел и 1,6% при АСК.

Нежелани лекарствени реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

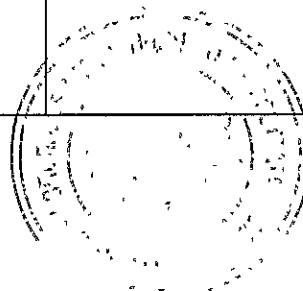
Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
------------------------------	-------	---------	-------	-------------

Кратка характеристика на продукта

Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракранилно кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения на вкусовите възприятия
Нарушения на очите		Кървоизлив в очите (конюнктивата, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморалгия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни, медиастинални нарушения	Епистаксис			Кървоизливи в дихателната система (хемоптизи, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интестициален пневмонит

Кратка характеристика на продукта

Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Реторперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и Реторперитонеална хеморагия с фатален край панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатити, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образувания на синини	Обрив, сърбеж, кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе), ангиоедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на мястото на приложение	Кръвоизливи на мястото на инжектиране			Треска
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		



Кратка характеристика на продукта

4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия. Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, изключвайки хепарин, АТС код: B01AC 04.

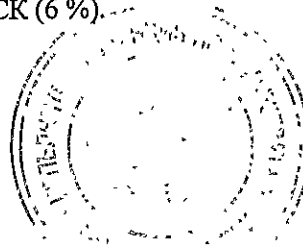
Клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на GРІІЬ/ІІа комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. За да се постигне инхибиране на тромбоцитната агрегация е необходима биотрансформация на клопидогрел. Той също инхибира тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти чрез блокиране на тромбоцитната активация от освободения АДФ. Клопидогрел действа чрез необратимо променяне на тромбоцитните АДФ рецептори. Следователно тромбоцитите, подложени на влиянието на клопидогрел остават до края на своя живот променени и възстановяването на нормална тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити.

Многократното приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиция, постигнато с 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Пресен миокарден инфаркт (МИ), пресен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациента с атеротромбоза манифестирана с пресен миокарден инфаркт (< 35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или доказана периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg клопидогрел дневно или на 325 mg АСК дневно и са проследени от една до три години. В подгрупата с миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острия инфаркт на миокарда.

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. В групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК-1 020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 0,2 до 16,4]; p = 0,045), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI:0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).



Кратка характеристика на продукта

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при $p = 0,003$), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) ($RRR = 23,7\%$; $CI: 8,9$ до $36,2$) и по-слаб (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инсулт ($RRR = 7,3\%$; $CI: -5,7$ до $18,7$) [$p=0,258$]. При пациентите включени поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК ($RRR = -4\%$; $CI: -22,5$ до $11,7$) [$p=0,639$]. Допълнително, чрез подгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите ≤ 75 години.

Тъй като в проучването CAPRIE не е имало възможност за оценка на ефективността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в редуцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

5.2 Фармакокинетични свойства

След многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. В плазмата концентрациите на първичната субстанция е много ниска и под границата за количествено определяне ($0,00025\text{ mg/l}$) след 2 часа. Абсорбцията е най-малко 50 %, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб и основният метаболит, който не е активен е дериват на карбоксилната киселина и представлява 85 % от циркулиращото вещество в плазмата. Максимална плазмена концентрация на този метаболит (приблизително 3 mg/l след многократно приложение на перорални дози от 75 mg) се установява след около 1 час след приема.

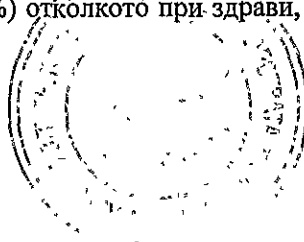
Клопидогрел е изходно вещество. Активният метаболит, тиолов дериват, се получава чрез оксидация на клопидогрел до 2-оксо-клопидогрел и последваща хидролиза. Оксидативното стъпало се регулира предимно от цитохром P₄₅₀ изоензими 2B6 и 3A4 и в по-малка степен от 1A1, 1A2 и 2C19. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, като така инхибира тяхната агрегация. Метаболитът не се открива в плазмата.

Кинетиката на главния циркулиращ метаболит е линейна (плазмената концентрация нараства пропорционално на дозата) при дози на клопидогрел между 50 и 150 mg.

Клопидогрел и главният циркулиращ метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно 98 % и 94 %). *In vitro*, свързването не зависи от степента на насищане, при широки граници на концентрацията.

След перорален прием на маркиран с ¹⁴C клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалите за 120 часов интервал след приема. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно, плазмените нива на основния циркулиращ метаболит са по-ниски при пациентите с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min) в сравнение с пациентите с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min), както и с нивата измерени при други проучвания със здрави индивиди. Независимо, че инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) отколкото при здрави, удължаването на



Кратка характеристика на продукта

кървенето е сходно, с това наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел е оценена в проучвания с еднократно и многократно приложение при пациенти с цироза (клас А или Б по Child-Pugh). Десетдневно лечение с клопидогрел 75 mg дневно е било безопасно и с добра поносимост. C_{max} при еднократна доза и в стационарно състояние при пациентите с цироза е била няколко пъти по-висока отколкото при здрави индивиди. Плазмените нива на основния циркулиращ метаболит и ефекта на клопидогрел върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация и времето на кървене са сравними между двете групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често се установяват чернодробни промени. Те възникват при дози надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната доза при хора, които са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози, при същите животни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане)

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти по-висока доза от клиничната доза за хора от 75 mg на ден).

Множеството *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма такъв ефект.

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци. Когато се прилага при кърмещи плъхове, клопидогрел предизвиква слабо забавяне на развитието на поколенията. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не може да се изключи.

6. ФАРАМЦЕВТИЧНИ ДАННИ

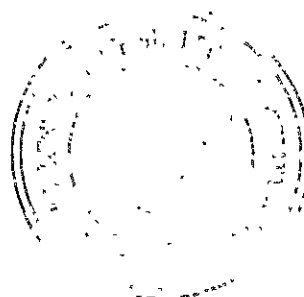
6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Царевично нишесте, прежелатинизирано
Целулоза, микрокристална
Кросповидон тип А
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Стеаринова киселина тип 50

Филмово покритие:

Карнаубски восък
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)



Кратка характеристика на продукта

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

23 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium блистери в картонени кутии, съдържащи 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

Hafnerstrasse 211, 8054 Graz

Австрия

тел: 0043 316 9003

факс: 0043 316 9003 101

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-5944/07.10.2009 г.

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

Дата на първо разрешаване: 07.10.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2009

