

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МАГЪЛНИТЕЛНА ФАБРИКА ЗА ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26090409
Разрешение №	7055 / 05.03.2010
Одобрение №	/

### 1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cognezil 10 mg film-coated tablets

Когнезил 10 mg филмирани таблетки

### 2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10,44 mg donepezil hydrochloride monohydrate (донепезилов хидрохлорид монохидрат), еквивалентни на 10 mg donepezil hydrochloride (донепезилов хидрохлорид), които са еквивалентни на 9,12 mg donepezil (донепезил).

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа 182 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Когнезил 10 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение D9E1 от едната страна и числото 10 от другата страна.

### 4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Cognezil е показан за симптоматично лечение на лека до умерена форма на деменция при болестта на Алцхаймер.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни/ пациенти в напреднала възраст

Лечението се започва с доза от 5 mg/ден (еднократна дневна доза). Таблетките Cognezil трябва да се приемат през устата, вечер, непосредствено преди лягане. Дозата от 5 mg/дневно трябва да се приема в продължение на минимум един месец, с цел да се създаде възможност за оценка на началното клинично повлияване на лечението, а също и за да се достигнат постоянни равновесни концентрации на donepezil hydrochloride. След едномесечна клинична оценка на лечението с 5 mg/ден, дозата на donepezil hydrochloride може да се увеличи до 10 mg/ден (еднократна дневна доза). Максималната препоръчителна дневна доза е 10 mg/ден. Дози, по-високи от 10 mg/дневно не се изследвани в клинични изпитвания.



Ако дозите не могат да се дадат с такова количество активно вещество в лекарствената форма, се предлагат и лекарствени форми с друго количествено съдържание на лекарствения продукт.

Лечението трябва да започне и да се контролира от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменция при болестта на Алцхаймер. Диагнозата трябва да се постави в съответствие с одобрените указания (напр. Диагностичен и статистически наръчник за психични болести (DSM IV), МКБ-10). Лечението с donepezil hydrochloride трябва да се започне само при наличието на човек, който се грижи за болния и който ще контролира редовния прием на лекарствения продукт от болния. Поддържащото лечение може да продължи докато съществува терапевтична полза за пациента. Поради това, редовно трябва да се прави оценка на клиничната полза от donepezil hydrochloride. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението, когато няма доказателства за наличие на терапевтичен ефект. Индивидуалният отговор към donepezil hydrochloride не може да се предвиди.

При прекратяване на лечението се наблюдава постепенно отслабване на положителните ефекти на donepezil hydrochloride.

#### Бъбречни и чернодробни нарушения

Подобна схема на дозиране може да се прилага и при пациенти с бъбречни нарушения, тъй като отделянето на donepezil hydrochloride не се повлиява от тези състояния.

Поради възможност от повишена на експозиция при леко до умерено чернодробно нарушение, (вижте точка 5.2), увеличаването на дозата трябва да става според индивидуалната поносимост на пациента. Липсват данни за пациенти с тежко чернодробно нарушение.

#### Деца и юноши

Cognezil не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

### **4.3 Противопоказания**

Лекарственият продукт е противопоказан за пациенти със свръхчувствителност към донепезил хидрохлорид, пиперидинови производни или към някое от помощните вещества.

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

Не е проучвана употребата на donepezil hydrochloride при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер, други типове деменция или други типове нарушения на паметта (напр. възрастово нарушаване на когнитивните функции).

#### Анестезия

Cognezil, като инхибитор на холинестеразата, може да засили мускулната релаксация от сукцинил-холинов тип по време на анестезия.

#### Сърдечно-съдови заболявания

Поради фармакологичното си действие, холинестеразните инхибитори могат да предизвикат ваготонични ефекти върху сърдечната честота (напр. брадикардия). Вероятността от такова действие може да бъде от особено важно значение за



пациенти със синдром на болния синусов възел ("sick sinus syndrome") или с други суправентрикуларни проводни нарушения на сърцето, като например синоатриален или атриовентрикуларен блок.

Има сведения за синкоп и гърчове. При прегледа на такива пациенти трябва да се вземе пред вид вероятността от поява на сърдечен блок или дълги синусови паузи.

#### Стомашно-чревни нарушения

Пациенти, при които съществува повишен риск от поява на язви, например такива с анамнеза за язвена болест, или пък такива които приемат едновременно нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), трябва да бъдат наблюдавани за появата на симптоми. Клиничните проучвания с donepezil hydrochloride не са показали данни за повишение на честотата както на пептичните язви, така и на кървенето от гастроинтестиналния тракт, в сравнение с плацебото.

#### Пикочно-полови нарушения

Холиномиметиците могат да предизвикат затруднено изпразване на пикочния мехур, въпреки че не са наблюдавани в рамките на проведените клинични изпитвания с Donepezil hydrochloride,

#### Неврологични заболявания

Гърчове: Счита се, че холиномиметиците могат да предизвикат генерализирани конвулсии. Гърчовата активност обаче може да бъде и една от проявите на болестта на Алцхаймер.

Счита се, че холиномиметиците имат потенциала да влошават съществуващите или да индуцират екстрапирамидни симптоми.

#### Белодробни заболявания

Поради холиномиметичното си действие холинестеразните инхибитори трябва да се предписват с повишено внимание на пациенти, които имат в анамнезата си данни за асма или обструктивна белодробна болест.

Трябва да се избягва прилагането на donepezil hydrochloride едновременно с други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичната система.

#### Тежки чернодробни нарушения

Липсват данни за пациенти с тежко чернодробно нарушение.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти, които страдат от рядка наследствена непоносимост към галактоза, Ларр-лактозен дефицит, или от глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

#### Смъртност при клиничните изпитвания при съдова деменция

Проведени са три клинични изпитвания с продължителност от по-голямо от 6 месеца при които са проучвани лица, които отговарят на критериите на Национален институт за неврологични нарушения и мозъчен ултразвук (Международната асоциация за изследване в областта на неврологичните нарушения) за вероятна или възможна съдова деменция (VaD). Критериите на



създадени така, че да идентифицират пациенти, чиято деменция се дължи само на съдови причини, и да изключват пациенти с болестта на Алцхаймер. При първото проучване смъртността е била с честота от 2/198 (1,0%) при групата, лекувана с donepezil hydrochloride 5 mg, 5/206 (2,4%) при групата, лекувана с donepezil hydrochloride 10 mg и 7/199 (3,5%) при плацебо групата. При второто проучване смъртността е била с честота от 4/208 (1,9%) при групата, лекувана с donepezil hydrochloride 5 mg, 3/215 (1,4%) при групата, лекувана с donepezil hydrochloride 10 mg, и 1/193 (0,5%) при плацебо групата. При третото проучване смъртността е била с честота от 11/648 (1,7%) при групата, лекувана с donepezil hydrochloride 5 mg и 0/326 (0%) при плацебо групата. При трите проучвания върху съдова деменция (VaD) смъртност е с честота средно 1,7% при групите, лекувани с donepezil hydrochloride, която е по-висока от тази в плацебо групите – средна честота 1,1%, като тази разлика не е статистически достоверна. Болшинството от случаите на смърт сред пациентите, лекувани или с donepezil hydrochloride или с placebo изглежда, че са в резултат от различни съдово-обусловени причини, което отговаря на очакваното при подобни популация от хора в напреднала и старческа възраст, с обуславящо съдово заболяване. Анализът на всички тежки не-фатални и фатални съдови инциденти е показал, че няма разлика в честотата на възникването им в групата, лекувани с donepezil hydrochloride, в сравнение с плацебо-групата.

От проучвания при пациенти с болестта на Алцхаймер (n=4146) и при последваща обобщена оценка на тези проучвания заедно с проучванията върху други видове деменция, включително проучвания върху съдово-обусловена деменция (общ n=6888), смъртността в плацебо групите надвишава по стойност тази при групите, лекувани с donepezil hydrochloride.

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

Donepezil hydrochloride и/или неговите метаболити не инхибират метаболизма на теофилина, варфарина, циметидина и на дигоксина у човека. Метаболизмът на donepezil hydrochloride не се влияе от едновременното прилагане на дигоксин или циметидин.

Проведените проучвания *in vitro* показват, че в метаболизма на donepezil hydrochloride участват изоензимите на цитохром P450 от типа 3A4 и в по-малка степен – от типа 2D6. Проведените *in vitro* проучвания върху взаимодействията на лекарствения продукт показват, че кетоконазолът и хинидинът, които са инхибитори съответно на CYP3A4 и 2D6, инхибират и метаболизма на donepezil hydrochloride. Поради това, освен посочените по-горе, има и други инхибитори на CYP3A4, като например итраконазолът и еритромицинът, или на CYP2D6, като например флуоксетинът, които могат да инхибират метаболизма на donepezil hydrochloride.

При проучване върху здрави доброволци е установено, че кетоконазолът повишава с около 30% средните концентрации на donepezil hydrochloride.

Ензимните индуктори, като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол, могат да понижат нивата на donepezil hydrochloride. Тъй като не е известна големината на инхибиращата и на индукционната активност, подобни комбинации от лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание.

Donepezil hydrochloride има потенциална способност да взаимодейства с медикаменти, които проявяват антихолинергична активност. Съществува и потенциалната възможност от синергично действие при едновременно прилагане на лечение с медикаменти от типа на сукцинилхолин, други нева-мускуларни болесери



или холинергични агонисти, или с бета-блокери, които имат ефект върху проводимостта на сърцето.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на donepezil hydrochloride при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват тератогенен ефект, но показват пери и постнатална токсичност (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Donepezil hydrochloride не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

Donepezil hydrochloride се отделя в кърмата на плъхове. Не е известно дали donepezil hydrochloride се отделя в човешката кърма и не са провеждани проучвания при кърмачки. Поради това жените, лекувани с Donepezil hydrochloride, не трябва да кърмят.

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

Donepezil hydrochloride повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Деменцията може да причини нарушена способност за шофиране или загуба на способността за работа с машини. Освен това donepezil hydrochloride може да предизвика умора, замаяност и мускулни крампи, обикновено при започване на лечението или при увеличаване на дозата. Лекуващият лекар трябва рутинно да прави оценка на приемащите donepezil hydrochloride пациенти за способността им да продължават да шофират и да работят със сложни машини и техника.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции са диария, мускулни крампи, умора, гадене, повръщане и безсъние.

Лекарствените реакции, за които се съобщава, с изключение на отделни, изолирани случаи, са изброени по-долу според Системо-органната класификация и по честота. Честотите са дефинирани по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Изследвания			- Леко увеличаване на серумните концентрации на мускулната креатинкиназа	
Сърдечни нарушения			- Брадикардия	



				-Атриовентри куларен блок
Нарушения на нервната система		- Синкоп* - Замаяност - Безсъние	- Гърчове*	-Екстрапирамидни симптоми
Стомашно-чревни нарушения	- Диария - Гадене	- Повръщане - Абдоминални смущения	- Стомашно-чревни кръвоизливи - Язви на стомаха и дуоденума	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		- Инконтиненция на урина		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		- Обриви - Сърбеж		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		- Мускулни крампи		
Нарушения на метаболизма и храненето		- Анорексия		
Инфекции и инфестации		- Обикновена настинка		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		- Злополуки		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	- Главоболие	- Умора - Болки		
Хепато-билиарни нарушения				- Нарушения на функциите на черния дроб, включително хепатит***
Психиатрични нарушения		- Халюцинации** - Възбуда** - Агресивно поведение**		

\* При прегледа на пациенти със синкоп или гърчове трябва да се има предвид вероятността за сърдечен блок или дълги синусови паузи (вижте точка 4.4)

\*\* Съобщава се за халюцинации, възбуда или агресивно поведение, които отзвучават при намаляване на дозата или при прекратяване на лечението



\*\*\* В случаи на необяснимо нарушение на функциите на черния дроб, трябва да се мисли за спиране на лечението с donepezil hydrochloride.

#### 4.9 Предозиране

Изчислената средна летална доза на donepezil hydrochloride, след прилагане на еднократна перорална доза при мишки и при плъхове, е съответно 45 и 32 mg/kg, или приблизително 225 и 160 пъти по-голяма от максималната препоръчителна човешка доза от 10 mg дневно. Наблюдавани са дозо-зависими признаци на холинергична стимулация при животни, които включвали намаляване на спонтанната двигателна активност, легнало положение, клатушкаща се походка, лакримация, клонични конвулсии, подтиснато дишане, саливация, миоза, фасцикулация и намаляване на повърхностната температура на тялото.

Предозирането на холинестеразни инхибитори може да доведе до холинергична криза, която се характеризира със силно гадене, повръщане, саливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, подтиснато дишане, колапс и конвулсии. Възможна е поява на задълбочаваща се мускулна слабост, която може да доведе до смърт, ако засегне дихателните мускули.

Както и при другите случаи на предозиране, трябва да се приложат общоукрепващи мерки. Третичните антихолинергични средства, като например атропинът, може да се ползват като антидот при предозиране на donepezil hydrochloride. Препоръчва се интравенозно прилагане на атропин сулфат, в постепенно увеличаваща се доза до поява на ефект: начална доза от 1 mg до 2 mg интравенозно, последвана от дози, определени въз основа на клиничното повлияване. За атипични реакции, засягащи кръвното налягане и сърдечната честота, се съобщава при прилагане на други холиномиметици едновременно с четвъртични антихолинергични средства, като например гликопиролат. Не е известно дали donepezil hydrochloride и/или неговите метаболити могат да се отстранят от тялото чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа, или хемофилтрация).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства срещу деменция; антихолинестерази  
АТС код N06DA02

Donepezil hydrochloride е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, която е преобладаващата холинестераза в мозъка. При *in vitro* тестове, donepezil hydrochloride е над 1000 пъти по-силен инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата – ензим, който се среща главно извън централната нервна система.

#### Деменция на Алцхаймер

При пациенти, страдащи от деменция при болестта на Алцхаймер и участвали в клиничните изпитвания, прилагането на еднократна дневна доза от 5 mg или 10 mg donepezil hydrochloride предизвиква равновесно (стеди-стейт) инхибиране на ацетилхолинестеразната активност (измерена в еритроцитни мембрани) съответно с 63,6% и 77,3%, при измерване след прилагане на дозата, с която се тестват, че



инхибирането на ацетилхолинестеразата (AChE) в червените кръвни клетки от donepezil hydrochloride корелира с промените в ADAS-cog – чувствителна скала за оценка на определени аспекти на когнитивната сфера. Не е проучвана евентуалната способност на donepezil hydrochloride да промени хода на подлежащата невропатология. Ето защо не може да се счита, че donepezil hydrochloride има някакъв ефект върху прогресирането на болестта.

Ефикасността на лечението с donepezil hydrochloride е изследвано в рамките на четири плацебо-контролирани клинични изпитвания, 2 изпитвания с продължителност по 6-месеца и 2 изпитвания с продължителност от 1 година.

При клиничните изпитвания с продължителност от 6 месеца, след края на лечението с donepezil hydrochloride е направен анализ с помощта на комбинация от три критерия за ефикасност: ADAS-Cog (мярка за когнитивната дейност), CIBIC – Клинично интервю на базата на впечатленията за промяна по данни от обгрижващия (мярка за общите функции) и под-скалата за ежедневните дейности към скалата за клинична оценка на деменцията (оценка на социално-битовите способности, за справяне в къщи, с хобитата, и грижи за себе си).

Пациентите, удовлетворили посочените по-долу критерии се считат за повлияли се от лечението.

Реакция на повлияване = Подобряване на оценката от ADAS-Cog с минимум 4 точки  
 Без влошаване на CIBIC+  
 Без влошаване по под-скалата за ежедневните дейности към скалата за клинична оценка на деменцията

	% Реакция на повлияване	
	Предвидена за лечение популация n = 365	Подлежаща на оценка популация n = 352
Плацебо група	10%	10%
Група на Donepezil hydrochloride - 5 mg таблетки	18%*	18%*
Група на Donepezil hydrochloride - 10 mg таблетки	21%*	22%**

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

Donepezil hydrochloride предизвиква дозо-зависимо, статистически достоверно повишаване на процента на пациентите, които се оценяват като повлияващи се от лечението.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Максимални плазмени нива се достигат приблизително след перорално прилагане. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Полуживотът е приблизително 70 часа и следователно





прилагането на множество еднократни дневни дози води до постепенно достигане на стационарно състояние. Стационарно състояние се достига приблизително за 3 седмици след началото на лечението. След достигане на стационарното състояние плазмените концентрации на donepezil hydrochloride и свързаната с тях фармакодинамична активност показват много малки дневни вариации. Храната не влияе на абсорбцията на donepezil hydrochloride.

#### Разпределение

Приблизително 95% от donepezil hydrochloride се свързва с човешките плазмени протеини. Не е известно какво е свързването на активния метаболит 6-О-десметилдонезепин с плазмените протеини. Разпределението на donepezil hydrochloride в различните тъкани на тялото не е окончателно проучено. При mass balance study, проведено върху здрави доброволци мъже, обаче е установено, че 240 часа след прилагането на еднократна доза от 5 mg donepezil hydrochloride, белязан с <sup>14</sup>C, приблизително 28% от радиоактивния маркер не се откриват. Това подсказва, че donepezil hydrochloride и/или неговите метаболити могат да се задържат в тялото над 10 дни.

#### Метаболизъм/отделяне

Donepezil hydrochloride се отделя непроменен в урината, а също така се метаболизира от системата цитохром Р450 до множество метаболити, не всички от които са идентифицирани. След прилагане на еднократна доза от 5 mg <sup>14</sup>C-белязан donepezil hydrochloride, плазмената радиоактивност, представена като процент от приложената доза, се открива предимно като непроменен donepezil hydrochloride (30%), 6-О-десметилдонезепил (11% – единственият метаболит, който показва активност, сходна с тази на donepezil hydrochloride), донезепил-цис-N-оксид (9%), 5-О-десметилдонезепил (7%) и глюкуронов конюгат на 5-О-десметилдонезепил (3%). Приблизително 57% от общата приложена радиоактивност е била намерена в урината (17% като непроменен donepezil hydrochloride), и 14,5% в изпражненията, което показва, че основните пътища за елиминиране са биотрансформациите и отделянето с урината. Няма данни, които да сочат, че donepezil hydrochloride и/или неговите метаболити се подлагат на ентерохепатален кръговрат.

Плазмените концентрации на donepezil hydrochloride намаляват при време на полуживот от приблизително 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на donepezil hydrochloride. Фармакокинетиката на donepezil hydrochloride формално не е проучвана при здрави лица в старческа възраст, които са здрави или с деменция на Алцхаймер, или със съдова деменция. Въпреки това средните плазмени нива приса сходни с тези при млади, здрави доброволци.

При пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение има повишение на стационарните концентрации на donepezil hydrochloride; като за площта под кривата (AUC) то е средно с 48%, а за C<sub>max</sub> е средно с 39% (вижте точка 4).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Обширно неклинично проучване върху експериментални животни показва, че това вещество предизвиква малко на брой ефекти, различни от желаните фармакологични



ефекти, съответстващи на действието му на холинергичен стимулатор (вижте точка 4.9).

Donepezil hydrochloride не е мутагенен според проведените изследвания за мутации при бактерии и при култури от клетки на бозайници. Известен кластогенен ефект е наблюдаван при изследвания *in vitro* при концентрации, които са явно токсични за клетките и са над 3000 пъти по-високи от плазмените концентрации при стационарно състояние. При мишия микроядрен модел не се наблюдава кластогенен ефект или други генотоксични ефекти *in vivo*. Продължителните проучвания за канцерогенност върху плъхове или мишки не дават данни за онкогенен потенциал.

Donepezil hydrochloride не проявява ефект върху фертилитета при мишки, и не е тератогенен при плъхове и зайци, но показва слаб ефект върху броя на мъртвите раждания и на ранното оцеляване на потомството, когато е прилаган на бременни плъхове в доза, надвишаваща 50 пъти човешката доза (вижте точка 4.6).

## **6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза (E460)  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Хидроксипропил целулоза (E463)  
Магнезиев стеарат (E572)

#### Филмиращо покритие

Хипромелоза (E464)  
Лактоза монохидрат  
Макрогол 4000  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Картонени кутии, съдържащи блистери от PVC/Aluminium с по 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 или 120 таблетки и блистери за болнична употреба (еднократна доза) от PVC/Aluminium с по 50 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**  
Няма специални изисквания.

**7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.,  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praha 4  
Чешка Република

**8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20090409

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

09.09.2009 г.

**10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02.2010

