ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100211
Разрешение № D-9156 / 25.03.2010
Одобрение № ...../.....

Арета10 mg филмирани таблеки
Areta 10 mg film-coated tablets

Арета20 mg филмирани таблеки
Areta 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Арета 10 mg филмирани таблеки
Всяка таблетка съдържа 10 mg лерканидипинов хидрохлорид под формата на лерканидипинов хидрохлорид хемихидрат. Това е еквивалентно на 9,4 mg лерканидипин.

Всяка филмирана таблетка съдържа 36,55 mg лактоза монохидрат.

Арета 20 mg филмирани таблеки
Всяка таблетка съдържа 20 mg лерканидипинов хидрохлорид под формата на лерканидипинов хидрохлорид хемихидрат. Това е еквивалентно на 18,8 mg лерканидипин.

Всяка филмирана таблетка съдържа 73,1 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Арета 10 mg филмирани таблетки
Жълти, кръгли,биконвексни, филмирани таблетки с делителна черта.
Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

Арета 20 mg филмирани таблетки
Розови, кръгли, биконвексни филмирани таблетки с делителна черта.
Таблетките може да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Арета е показан за лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:
Перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат с достатъчно количество течност (например чаша вода). Препоръчителната доза е 10 mg перорално един път дневно, поне 15 минути преди хранене (за предпочитане преди закуска). В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се увеличи до 20 mg.

Лерканидипин СТАДА 20 mg филмирани таблетки
Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини. Останалата половина на таблетката трябва да се съхранява на защитено от светлина място. Тази оставаща половина трябва да бъде приета със следваща доза.
Дозата трябва да се титрира постепенно, защото за да се прояви максималният антихипертензивен ефект може да са необходими около 2 седмици.
Някои пациенти с незадоволителен контрол от един антихипертензивен лекарствен продукт, може да се повлияят благоприятно при прибавянето на Арета към лечението с бета-блокер (атенолол), диуретик (хидрохлоротиазид) или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (каптоприл или еналаприл).
Тъй като кривата доза-отговор е стръмна с плато при дози между 20-30 mg, не се очаква по-добра ефективност при по-високи дози, но нежеланите ефекти могат да се увеличат.

Приложение в старческа възраст
Въпреки че според фармакокинетичните данни и клиничния опит не се налага коригиране на дозата, при започване на лечението при пациенти в напреднала възраст е необходимо особено внимание.

Приложение при деца
Арета не се препоръчва за приложение при деца под 18 годишна възраст, поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност.

Приложение при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция
Необходимо е особено внимание при започване на лечението при пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна и чернодробна функция. Въпреки че обичайната препоръчителна доза може да се понася от тези пациенти, увеличението на дозата до 20 mg дневно трябва да се осъществява внимателно. Антихипертензивният ефект може да се усили при пациенти с чернодробно увреждане и следователно е необходимо коригиране на дозата.
Арета не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция или при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към някои дихидропиридини, или към някое от помощните вещества
- Бременност и кърмене (виж точка 4.6)
- Жени в детеродна възраст, освен ако не се използва ефективна контрацепция
- Обструкция на изхода на лявата камера
- Нелекувана застойна сърдечна недостатъчност
- Нестабилна ангина пекторис
- Тежко бъбречно или чернодробно увреждане
- До един месец след миокарден инфаркт
- При едновременно приложение на:
    - Силни инхибитори на CYP 3A4 (виж точка 4.5)
    - Циклоспорин (виж точка 4.5)

- Сок от грейпфрут (виж точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е особено внимание при приложението на Арета при пациенти със синдром на болния синусов възел (ако не е налице in situ пейсмейкър). Въпреки че хемодинамичните контролирани изпитвания не демонстрират нарушение на камерната функция, необходимо е внимание при пациенти с левокамерна дисфункция. Предполага се, че някои краткодействащи дихидропиридини могат да бъдат свързани с повишен сърдечно-съдов риск при пациенти с исхемична болест на сърцето. Въпреки че Арета е дългодействащ, при тези пациенти е необходимо внимание.
Някои дихидропиридини рядко могат да доведат до прекордиална болка или ангина пекторис. Много рядко при пациенти с предшестваща ангина пекторис може да се проявят увеличение на честотата, продължителността и тежестта на стенокардиите пристъпи. Могат да се наблюдават изолирани случаи на инфаркт на миокарда (вж. 4.8).

Приложение при нарушена бъбречна или чернодробна функция
Необходимо е особено внимание при започване на лечението при пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна и чернодробна функция. Въпреки че обичайната препоръчителна доза може да се понася от тези пациенти, увеличението на дозата до 20 mg дневно трябва да се осъществява внимателно. Антихипертензивният ефект може да се усили при пациенти с чернодробно увреждане и следователно е необходимо коригиране на дозата.
Арета не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция и при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (GFR<30 ml/min) (вж. 4.2.)
Алкохолът трябва да се избягва, тъй като може да усили ефекта на вазодилатативните антихипертензивни лекарства (вж. 4.5).
Индукторите на CYP3A4, като антиконвулсанти (напр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин могат да намалят плазмените нива на лерканидипин и това да доведе до по-ниска ефективност на лерканидипин, в сравнение с очакваната (вж. 4.5.).

Една таблетка съдържа 36,55 mg лактоза монохидрат (Арета 10 mg филмирани таблетки) и 73,1 mg лактоза монохидрат (Арета 20 mg филмирани таблетки). Поради това не трябва да се прилага при пациенти с Lapp лактазна недостатъчност, галактоземия или малабсорбционен синдром на глюкоза/галактоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че лерканидипин се метаболизира от ензима CYP3A4 и поради това едновременното приложение на инхибитори и индуктори на CYP3A4 могат да повлияят метаболизма и елиминирането на лерканидипин.
Трябва да се избягва едновременното назначение на лерканидипинов хидрохлорид с инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, еритромицин, тролеандомицин (виж точка 4.3).
Изпитване за взаимодействие със силен инхибитор на CYP3A4, кетоконазол, показва значително повишение на плазмените нива на лерканидипин (15 пъти повишение на площта под кривата AUC и 8 пъти повишение на максималната плазмена концентрация Cmax за еутомера S-лерканидипин). Циклоспорин и лерканидин не трябва да се прилагат едновременно (виж точка 4.3).

При едновременно приложение се наблюдават повишени плазмени нива както на лерканидипин, така и на циклоспорин. Проучване при млади здрави доброволци показва, че ако циклоспорин се прилага 3 часа след прием на лерканидипин, плазмените нива на лерканидипин не се променят, докато AUC на циклоспорин се повишават с 27%. Едновременното приложение обаче на

лерканидипинов хидрохлорид с циклоспорин води до 3 пъти увеличение на плазмените нива на лерканидипин и 21 % увеличение на AUC на циклоспорин.
Лерканидипин не трябва да се приема със сок от грейпфрут (виж точка 4.3).
Подобно на други дихидропиридини, лерканидипин е с метаболизъм, чувствителен към инхибиране от сок от грейпфрут с последващо повишение на системната бионаличност и усилване на хипотензивния ефект.
При едновременно перорално приложение на 20 mg лерканидипин с мидазолам от доброволци в старческа възраст, резорбцията на лерканидипин се увеличава (с около 40 %) и скоростта на резорбцията намалява (Tmax намалява от 1.75 до 3 часа). Концентрациите на мидазоам остават непроменени.
Необходимо е внимание при едновременното назначение на лерканидипинов хидрохлорид с други субстрати на CYP3A4, като терфенадин, астемизол, антиаритмици клас III, напр. амиодарон, хинидин.

Едновременното приложение на лерканидипин с индуктори на CYP3A4, като антиконвулсанти (напр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин трябва да се осъществява внимателно, тъй като антихипертензивният ефект може да бъде намален и кръвното налягане трябва да се измерва по-често от обичайното.
При едновременно приложение на лерканидипин с метопролол, бета-блокер, който се елиминира главно чрез черния дроб, бионаличността на метопролол не се променя, докато бионаличността на лерканидипин намалява с 50 %. Този ефект може да се дължи на намаление на чернодробния кръвоток, причинен от бета-блокерите и поради това може да се прояви и при други лекарства от тази група. Следователно лерканидипин може безопасно да се прилага заедно с бета-блокери, като е необходимо коригиране на дозата.
Проучване за взаимодействие с флуоксетин (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), проведено при доброволци на възраст 65 ± 7 години (средно ± стандартно отклонение), не показва клинично значими промени във фармакокинетиката на лерканидипин.
Едновременното приложение на 800 mg циметидин дневно не води до значителни промени в плазмените концентрации на лерканидипин, но при по-високи дози обаче е необходимо внимание, тъй като може да се увеличат бионаличността и да се усили хипотензивният ефект на лерканидипин.
Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин при пациенти, лекувани продължително време с р-метилдигоксин, не демонстрира фармакокинетични взаимодействия. Здрави доброволци, лекувани с дигоксин след приложение 20 mg лерканидипин на гладно, показват средно увеличение на Cmax на дигоксин с 33%, докато AUC и бъбречният клирънс не се променят сигнификантно. Пациенти с придружаващо лечение с дигоксин трябва внимателно клинично да се проследяват за белези на дигиталисова интоксикация.
При едновременно многократно приложение на 20 mg лерканидипин с 40 mg симвастатин, AUC на лерканидипин не се променя сигнификантно, докато AUC на симвастатин се увеличава с 56%, а на активния му метаболит β-хидрокси киселина - с 28%. Не се очаква тези промени да имат клинично значение. Не се очаква взаимодействие когато лерканидипин се приема сутрин, а симвастатин се прилага вечер, както се препоръчва за това лекарство.
Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин на гладно при здрави доброволци не променят фармакокинетиката на варфарин.
Лерканидипин може да бъде безопасно прилаган с диуретици и АСЕ-инхибитори.
Алкохол трябва да се избягва, тъй като може да усили ефекта на вазодилатативните антихипертензивни лекарства (виж точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Данните за лерканидипин не показват доказателства за тератогенен ефект при плъхове и зайци и репродуктивността при плъхове не се нарушава. Независимо от това, поради липса на клиничен

опит с лерканидипин при бременност и кърмене и поради тератогенният ефект на други дихидропиридини при животни, Арета не трябва да се прилага по време на бременност или при жени в детеродна възраст, освен ако не се прилага ефективна контрацепция. Поради високата липофилност на лерканидипин, може да се очаква излъчване в кърмата. Ето защо не трябва да се прилага при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит показва, че е малко вероятно лерканидипин да наруши способността на пациента за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо внимание, защото понякога може да възникнат замаяност, астения, умора и рядко сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена както следва:
Много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
Нежелани реакции се появяват при около 1,8 % от лекуваните пациенти.
Таблицата показва честотата на нежеланите лекарствени реакции, с поне вероятна причинно-следствена връзка, групирани според MeDRA конвенцията по органи и системи и подредени по честота (нечести, редки).
Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, съобщени от контролирани клинични проучвания са главоболие, замаяност, периферен едем, тахикардия, сърцебиене, зачервяване, като всяка от тях се появява при по-малко от 1 % от пациентите.

<u>Изследвания:</u>
Лерканидипин не повлиява кръвната захар или серумните липидни нива.

<u>Сърдечни нарушения:</u>
Нечести: тахикардия, сърцебиене.
Редки: Ангина пекторис
Някои дихидропиридини могат да доведат до прекордиална болка или ангина пекторис.
Много редки: При пациенти с предшестваща ангина пекторис може да се повиши честотата, продължителността или тежестта на тези пристъпи. Може да се наблюдават изолирани случаи на миокарден инфаркт.

<u>Нарушение на нервната система:</u>
Нечести: Главоболие, замаяност.
Редки: Сомнолентност

<u>Стомашно-чревни нарушения:</u>
Редки: Гадене, диспепсия, диария, коремна болка, повръщане.

<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</u>
Редки: Полиурия

<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>
Редки: Обрив
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</u>
Редки: Миалгия

Съдови нарушения:
Нечести: Зачервяване
Много редки: Синкоп

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:
Нечести: Периферен едем
Редки: Астения, умора

От спонтанни съобщения при пост-маркетингови изследвания, са съобщени следните нежелани реакции:

Изследвания:
Много редки: Обратимо повишение на серумните нива на чернодробните трансаминази.

Стомашно-чревни нарушения:
Много редки: Гингивална хипертрофия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:
Много редки: Често уриниране

Съдови нарушения:
Много редки: Хипотония

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:
Много редки: Болка в гърдите

4.9 Предозиране

В пост маркетингови проучвания три случая на предозиране са съобщени (при дози от 150 mg, 280 mg и 800 mg лерканидипин, приложени с цел самоубийство). При първия пациент се наблюдава сънливост и е направена стомашна промивка. При втория пациент се развива кардиогенен шок с тежка миокардна исхемия и лека бъбречна недостатъчност и е лекуван с високи дози катехоламини, фуроземид, дигиталис и парентерални плазмени заместители. При третият пациент се наблюдава повръщане и хипотония и е лекуван с активен въглен, лаксативи и инфузия с допамин. И тримата пациенти се възстановяват без последствия.

Може да се очаква, че предозирането ще доведе до прекомерна периферна вазодилатация със значителна хипотония и рефлекторна тахикардия. В случай на тежка хипотония, брадикардия и загуба на съзнание се прилага поддържащо сърдечно-съдово лечение и интравенозно атропин за брадикардията.

Поради продължителният фармакологичен ефект на лерканидипин, при предозиране е много важно сърдечно-съдовата система на пациентите да се мониторира в продължение поне на 24 часа. Няма информация за ползата от диализата. Тъй като лекарството е високолипофилно, много е вероятно плазмените нива да не са показателни за продължителността на рисковия период и диализата може да не е ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни блокери на калциевите канали главно със съдови ефекти
АТС код: C08CA13

Лерканидипин е калциев антагонист от групата на дихидропиридините и инхибира трансмембранния инфлукс на калций в сърцето и в гладката мускулатура. Механизмът на антихипертензивното му действие се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура и по този начин понижава общото периферно съпротивление. Независимо от краткото му плазмено време на полуживот, лерканидипин притежава продължително антихипертензивно действие поради високия мембранен разделителен коефициент и е лишен от отрицателен инотропен ефект, благодарение на високата съдова селективност.
Тъй като вазодилатацията, предизвикана от лерканидипин е с плавно начало, рядко се наблюдават остра хипотония и рефлекторна тахикардия при хипертоници.
Подобно на другите асиметрични 1,4-дихидропиридини, антихипертензивното действие на лерканидипин се дължи главно на S - енантиомера.
В допълнение към клиничните проучвания за подкрепа на терапевтичните показания, са проведени и допълнителни малки неконтролирани, но рандомизирани проучвания с пациенти с тежка хипертония (средно ± SD диастолно артериално налягане 114.5±3.7 mmHg). Тези проучвания доказват, че кръвното налягане се нормализира в 40 % от 25-те пациента при приложение на 20 mg еднократно дневно и в 56 % от 25-те пациента при приложение на 20 mg Арета два пъти дневно. В двойно-сляпо, рандомизирано контролирано проучване спрямо плацебо при пациенти с изолирана систолна хипертония, Арета е ефективен за понижаване на систолното артериално налягане от начални стойности 172.6±5.6 mmHg до 140.2±8.7 mmHg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Арета се абсорбира напълно след перорално приложение на 10-20 mg и достига съответни максимални плазмени нива 3.30 ng/ml ± 2.09 s.d. и 7.66 ng/ml ± 5.90 s.d., 1.5-3 часа след приложението.
Двата енантиомера на лерканидипин имат подобен профил по отношение на плазмените нива: еднакво време за достигане на максимални плазмени концентрции; максималните плазмени концентрации и AUC са средно 1.2 пъти по-високи за S-енантиомера, времето на полуживот на двата енантиомера е принципно еднакво. Не се наблюдава *in vivo* интерконверсия на двата енантиомера.
Поради високия first-pass метаболизъм, абсолютната бионаличност на Арета след перорално приложение при пациенти по време на хранене е около 10 %, въпреки че намалява до 1/3 при здрави доброволци, приложен на гладно.
Бионаличността на лерканидипин при перорално приложение се увеличава 4 пъти, ако Арета се приеме до 2 часа след консумация на храна, богата на мазнини. Следователно Арета трябва да се приема преди хранене.

Разпределение
Разпределението от плазмата към тъканите и органите е бързо и пълно.

Степента на свързване на лерканидипин с плазмените протеини надвишава 98%. Тъй като пациентите с тежка бъбречна и тежка чернодробна недостатъчност имат понижени нива на плазмените протеини, може да се повиши свободната фракция на лекарството.

Биотрансформация
Арета се метаболизира в голяма степен от CYP3A4, като в урината и фецеса не се открива непромененото вещество. Превръща се предимно в неактивни метаболити и приблизително 50% от дозата се излъчва с урината.

Опити *in vitro* с човешки чернодробни микрозоми показват, че лерканидипин в известна степен инхибира CYP3A4 и CYP2D6 в концентрации съответно 160 пъти и 40 пъти по-високи от тези, достигнати при максимална плазмена концентрация след приложение на 20 mg.
Освен това проучванията за взаимодействия при хора показват, че лерканидипин не променя плазмените нива на мидазолам, типичен субстрат на CYP3A4 или на метопролол, типичен субстрат на CYP2D6. Следователно в терапевтични дози не се очаква Арета да инхибира биотрансформацията на лекарства, метаболизирани от CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминиране
Елиминирането се осъществява главно чрез биотрансформация.
Средното време на полуживот възлиза на 8-10 часа, а терапевтичната активност продължава 24 часа поради високата степен на свързване с липидната мембрана. При многократно приложение не се наблюдава акумулация.

Линейност / Нелинейност
Пероралното приложение на Арета води до плазмени нива на лерканидипин, които не са правопропорционални на дозата (нелинеарна кинетика). След приложение на 10, 20 или 40 mg, съотношението между максималните плазмени концентрации е 1:3:8, а съотношението между площта под кривата плазмена концентрация - време е 1:4:18, което предполага прогресивно насищане на first-pass метаболизма. Следователно наличността нараства с увеличаването на дозата.

Характеристики при пациентите
При пациенти в старческа възраст, пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция или с леко до умерено нарушена чернодробна функция, фармакокинетичното поведение на лерканидипин е било сходно с наблюдаваното при общата популация от пациенти. Пациенти с тежки бъбречни нарушения или пациенти, зависими от диализа, показват по-високи нива (приблизително 70%) на лекарството. При пациенти с умерено до тежко нарушена чернодробна функция има вероятност системната бионаличност на лерканидипин да се увеличи, тъй като по принцип лекарството се метаболизира в голяма степен в черния дроб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните изследвания за безопасност при животни не показват повлияване на автономната нервна система, централната нервна система или стомашно-чревната дейност при антихипертензивни дози.
Значими ефекти, наблюдавани при продължителни проучвания при плъхове и кучета, са свързани пряко или косвено с известните ефекти на високи дози калциеви антагонисти и се дължат предимно на прекомерно голяма фармакодинамична активност.
Лерканидипин не е генотоксичен и не показва данни за карциногенен риск.
Фертилитетът и общото репродуктивно поведение при плъховете не се повлияват от лечението с лерканидипин.
Няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци; въпреки това при плъхове, лерканидипин във високи дози предизвиква пре- и постимплантационни загуби и забавяне на феталното развитие.

Когато лерканидипинов хидрохлорид се прилага във високи дози (12 mg/kg/ден) по време на раждане, води до дистокия.
Разпределението на лерканидипин и/или неговите метаболити в бременни животни и излъчването му в кърмата им не е изследвано.

Метаболитите не са изследвани поотделно в токсикологични изследвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано царевично нишесте
Кроскарамелоза натрий
Хипромелоза
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

Арета 10 mg филмирани таблетки
Филмиращо покритие (Опадрай жълто)
Хипромелоза
Макрогол 8000
Титанов диоксид (E171)
Талк, железен оксид жълт (E172)

Арета 20 mg филмирани таблетки
Филмиращо покритие (Опадрай розов)
Хипромелоза
Макрогол 8000
Титанов диоксид (E171)
Талк, железен оксид червен (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оргиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Половините на таблетките трябва да се съхраняват на защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

Бели непрозрачни Алуминий/PVC/PVDC блистерни опаковки.
Размери на опаковките: 10,14, 28, 30, 35, 50, 56, 84, 98, 100, 126 или 154 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
D-61118 Bad Vilbel, Германия
Телефон: ++49 6101 603-0
Факс: ++49 6101 603-259

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2009