

ИАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА 07.04.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Anastrozole Pharmacenter 1 mg film-coated tablets
Анастрозол Фармацентър 1 mg филмирани таблетки
anastrozole

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg анастрозол
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 93 mg лактоза монохидрат (lactose monohydrate).
За пълния списък на помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
Бяла, кръгла, двустранно изпъкнала филмирана таблетка, с означение „ANA” и „1” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

- Лечение на напреднал рак на млечната жлеза при постменопаузални жени. Лекарството не е показало ефективност при пациентки с негативни естрогенови рецептори, освен, ако не са имали положителен клиничен отговор към тамоксифен.
- Адювантно лечение на ранен инвазивен рак на млечната жлеза при постменопаузални жени с позитивни хормонални рецептори.
- Адювантно лечение на ранен рак на млечната жлеза при постменопаузални жени с позитивни хормонални рецептори, получавали 2 до 3 години адювантно тамоксифен.

4.2. ДОЗИРАНЕ И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Възрастни, включително в старческа възраст

Една таблетка (1 mg) перорално веднъж дневно.

Деца

Не се препоръчва употребата на анастрозол при деца.

Нарушена бъбречна функция

При леки до умерени нарушения на бъбречната функция не се препоръчва корекция на дозата.

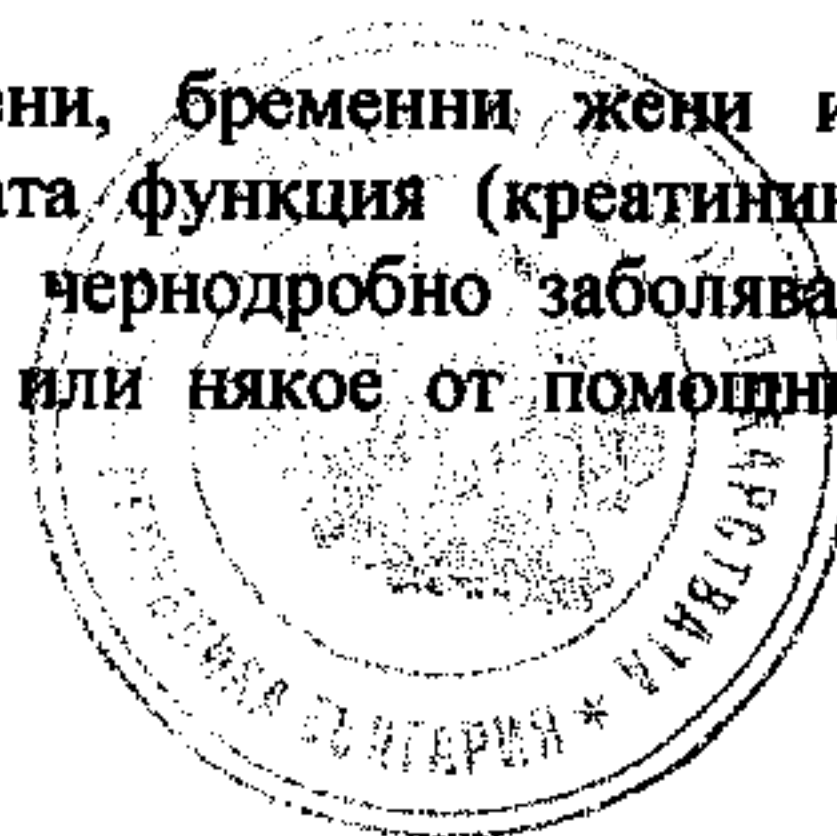
Нарушена чернодробна функция

При леки до умерени нарушения на чернодробната функция не се препоръчва корекция на дозата.

При заболяване в ранен стадий се препоръчва продължителност на лечение 5 години.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Анастрозол е противопоказан при: пременопаузални жени, бременни жени или кърмачки, пациенти със сериозно увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min), пациенти с умерено или тежко чернодробно заболяване, пациенти с известна свръхчувствителност към анастрозол или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



Естроген-съдържаща терапия не би трябвало да се прилага съвместно с анастрозол, тъй като може да отслаби неговия фармакологичен ефект.

Успоредното лечение с тамоксифен също е противопоказание (виж точка 4.5).

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Не се препоръчва употребата на анастрозол при деца, тъй като безопасността и ефективността на продукта не са били проучвани при тази група от пациенти.

При всички пациенти, при които има съмнение за хормоналния статус, менопаузата трябва да бъде биохимично доказана.

Няма данни, които да потвърждават безопасността от приложението на анастрозол при пациенти с умерено или сериозно увреждане на чернодробната функция или пациенти с сериозно увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min).

Жени с остеопороза или с повишен риск от остеопороза трябва да имат статус на костната плътност установен чрез остеоденситометрия, например DEXA скениране преди започване на лечението и на регулярни интервали след това.

Ако е показано би трябвало да се започне лечение или профилактика на остеопорозата при внимателно проследяване.

Няма данни от употребата на анастрозол с LHRH агонисти, поради което тази комбинация не би трябвало да се използва извън условията на клинични проучвания.

Тъй като анастрозол понижава нивото на естрогени, това може да доведе до намаляване на костната плътност.

Понастоящем няма данни, които да потвърждават положителния ефект на бифосфонатите срещу загуба на костната плътност, причинена от анастрозол, както и за използването им в профилактичен аспект.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редките наследствени заболявания като: непоносимост към галактоза, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не би трябвало да приемат това лекарство.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При изследвания in vitro Анастрозол инхибира цитохром P450 1A2, 2C8/9 и 3A4, но при клинично изследване на взаимодействието с варфарин е установено, че анастрозол в доза 1 mg не инхибира сигнификантно метаболизма на веществата, които се метаболизират чрез цитохром P450.

Клинично значимо взаимодействие между анастрозол и бифосфонатите не е било установено.

Тамоксифен не би трябвало да прилага едновременно с анастрозол, тъй като може да намали фармакологичния му ефект (виж точка 4.3.).

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност

Няма данни за употребата на анастрозол при бременни жени. Изследвания при животни са показали репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Анастрозол е противопоказан при бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали анастрозол се екскретира с майчината кърма. Употребата на анастрозол е противопоказана при кърмещи жени.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Малко вероятно е Анастрозол да повлияе неблагоприятно върху способността за шофиране или работа с машини.



Въпреки това, в редки случаи могат да се наблюдават астения или сънливост, при появата, на които трябва да шофирате или да работите с машини с повишено внимание, докато персистират симптомите.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), необичайни ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $\leq 1/1,000$), много редки ($\leq 1/10,000$) и неизвестни (не могат да бъдат установени от наличните данни).

Нарушения от страна на нервната система

Чести: главоболие, основно слабо или умерено по характер

Необичайни: сомнолентност, основно слаба или умерена по характер

Гастроинтестинални нарушения

Чести: гадене и диария, основно слаби или умерени по характер

Необичайни: повръщане, основно слабо или умерено по характер

Нарушения от страна на кожата и подкожие

Чести: разреждане на косата и обрив, основно леки или умерени по характер

Много чести: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария и анафилаксия

Нарушения от страна на мускулно-скелетната и съединителна тъкан

Чести: болка или схващане на ставите, основно слаби или умерени по характер

Тъй като анастрозол понижава естрогенните нива, това може да доведе до редукция на костната плътност и да изложи пациентите на по-висок риск от фрактури (виж точка 4.4).

Метаболитни или хранителни разстройства

Необичайни: анорексия и хиперхолестеролемия, основно леки или умерени по характер

Нарушения от страна на кръвоносната система

Много чести: топли вълни, основно леки или умерени по характер

Нарушения на общото състояние

Чести: астения, лека до умерена по характер

Хепатобилиарни нарушения

Необичайни: повишаване на GGT и алкалната фосфатаза

Причинната връзка с тези нарушения не е била установена.

Нарушения от страна на репродуктивна система и млечни жлези

Чести: сухота на влагалището, слаба до умерена по характер

Необичайни: вагинално кървене, слабо до умерено по характер

Вагиналното кървене е било установено като необичайна нежелана лекарствена реакция, основно при пациенти с напреднал карцином на млечната жлеза по време на първите няколко седмици след прекъсването от съответната хормонотерапия към лечение с анастрозол. При персистиращо кървене е необходимо да се направи по-нататъшна оценка.



В таблицата по-долу е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции в клиничното проучване АТАС, несистематизирани и независими от причинно-следствената връзка, докладвани при пациенти получавали лечение по време на клиничното проучване и до 14-тия ден след спирането на терапията.

Нежелани лекарствени реакции	анастрозол (n=3092)	тамоксифен (n=3094)
Топли вълни	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Болки/схващане на ставите	1100 (35.6%)	911 (29.4%)
Нарушения в настроението	597 (19.3%)	554 (17.9%)
Умора/астения	575 (18.6%)	544 (17.6%)
Гадене и повръщане	393 (12.7%)	384 (12.4%)
Фрактури	315 (10.2%)	209 (6.8%)
Фрактури на гр. стълб, бедрена кост, китка/фрактура на Colles	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Фрактури на китка/фрактура на Colles	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Фрактура на гръбначния стълб	43 (1.4%)	22 (0.7%)
Фрактура на бедрената кост	28 (0.9%)	26 (0.8%)
Катаракта	182 (5.9%)	213 (6.9%)
Вагинално кървене	167 (5.4%)	317 (10.2%)
Ишемична болест на сърцето	127 (4.1%)	104 (3.4%)
Ангина пекторис	71 (2.3%)	51 (1.6%)
Миокарден инфаркт	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Коронарна болест	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Миокардна исхемия	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Вагинален секрет	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Тромбоемболична болест	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Дълбока венозна тромбоза (ДВТ)	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Мозъчна исхемия	62 (2.0%)	88 (2.8%)
Рак на тялото на матката	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Честотата на фрактурите наблюдаваната при групите анастрозол и тамоксифен е била съответно 22/1000 и 15/1000 за период на проследяване от 68 месеца

Честотата на фрактурите наблюдавана в групата анастрозол е била подобна на честотата на фрактурите при съответната по възраст постменопаузална популация жени.

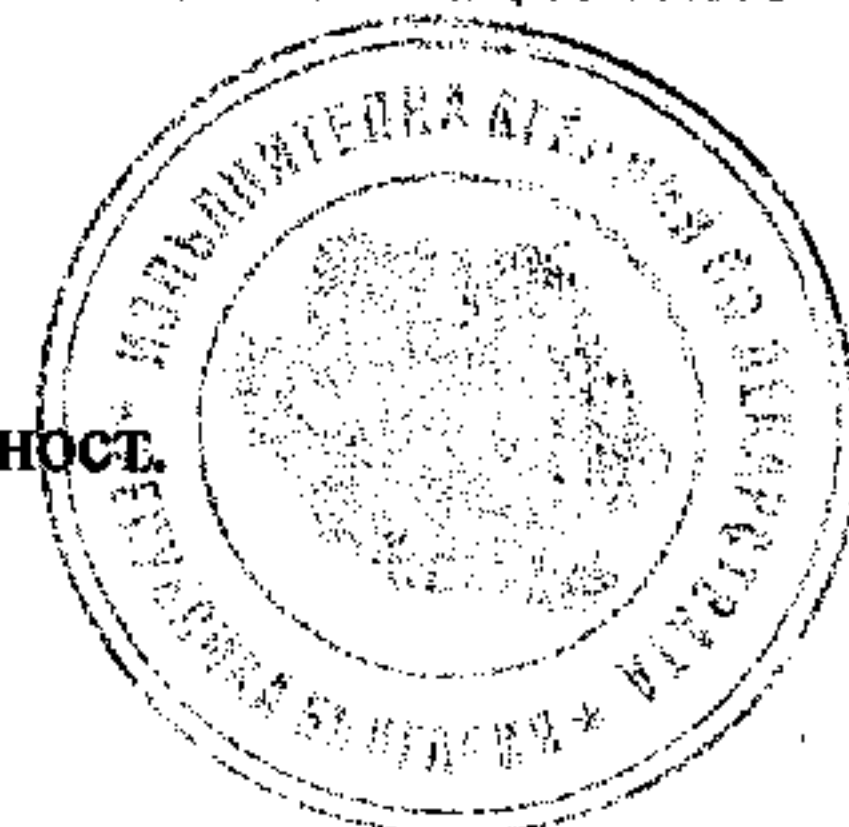
Не е било установено дали честотата на фрактурите наблюдавани в клиничното проучване АТАС при групата пациенти на анастрозол отразява протективния ефект на тамоксифен, специфичния ефект на анастрозол или и двете.

Остеопороза е била отчетена при 10.5% от пациентите на анастрозол и 7.3% от пациентите на тамоксифен.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Клиничният опит от случайното предозироване е твърде ограничен.

При опити с животни анастрозол е демонстрирал ниска остра токсичност.



При проведените клинични изпитвания с различни дози анастрозол, до 60 mg единична доза на здрави мъже доброволци и до 10 mg дневно на постменопаузални жени с напреднал рак на млечната жлеза, тези дози са показали добра поносимост.

Не било установено единична доза анастрозол да доведе до животозастрашаващи симптоми.

Тъй като няма специфичен антидот при предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично.

При поведението при лечение на предозирането трябва да се има в предвид възможността да са били приети и други медикаменти.

За намаляване на абсорбцията може да се извърши промивка на стомаха, последвана от даване на активен въглен (абсорбент) или даване само на активен въглен.

Хемодиализата също може да помогне тъй като анастрозол не се свързва във висока степен с плазмените протеини.

Показани са също така общите поддържащи грижи, като често мониториране на жизнените показатели и активно наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори

ATC: L02BG03

Анастрозол е активен и високо селективен нестероиден ароматазен инхибитор.

При постменопаузални жени естрадиол се продуцира първоначално чрез конверсия на андростендион в естрон през ароматазния ензимен комплекс в периферните тъкани. Естрон се конвертира впоследствие в естрадиол. Понижаването на плазмените нива на естрадиол е показало полза при жени с карцином на млечната жлеза.

При постменопаузални жени чрез използването на високо сензитивни методи е установено, че дневна доза от 1 mg анастрозол води до супресия на нивата на естрадиол с повече от 80 %.

Анастрозол не притежава никаква прогестагенна, андрогенна или естрогенна активност.

Дневна доза на анастрозол до 10 mg не рефлектира по никакъв начин върху секрецията на кортизол или алдостерон, измерени преди или след стандартен тест с АСТН стимулация. Следователно не е необходима кортикостероидна заместителна терапия.

Първично адювантно лечение при ранен рак на млечната жлеза

Анастрозол е показал статистически значимо превъзходство върху свободния от заболяване интервал в сравнение с тамоксифен, в голямо клинично проучване, фаза III, проведено на 9366 жени с операбилен рак на млечната жлеза, лекувани за 5 години със съответното лекарство.

Още по-значителна полза от лечението с анастрозол срещу тамоксифен, върху свободния от заболяване интервал е била наблюдавана при жени с позитивен хормонално рецепторен статус.

Анастрозол има статистически значима полза в сравнение с тамоксифен и върху времето до поява на прогресия. Тази полза е била още по-значима и от ползата върху свободния от заболяване интервал и при следните две популации жени: Жени с готовност за лечение и жени с позитивни хормонални рецептори.

Анастрозол има статистически значима полза в сравнение с тамоксифен и върху времето до поява на далечна прогресия на заболяването.

Честотата на карцином на контралатералната млечна жлеза също се намалява статистически значимо от анастрозол в сравнение с тамоксифен.



В рамките на 5 годишно лечение и по отношение на общата преживяемост анастрозол е поне толкова ефективен колкото тамоксифен.

Въпреки всичко, във връзка с ниската смъртност се изисква допълнително проследяване, за да се установи по-точно дългосрочната преживяемост за анастрозол отнесена към тамоксифен.

Със среден период на проследяване от 68 месеца, пациентите от клиничното проучване АТАС не са били проследявани достатъчно дълго време след 5 годишното лечение, за да стане възможно сравнението между дългосрочния посттерапевтичен ефект от анастрозол отнесен към тамоксифен.

АТАС крайни резултати: Анализ на 5-годишно лечение				
Цели и ефективност	Честота на събития			
	Популация с готовност за лечение		Популация с позитивен хормонално рецепторен статус	
	анастрозол (n=3125)	тамоксифен (n=3116)	анастрозол (n=2618)	тамоксифен (n=2598)
Свободен от заболяване интервал ^a	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Hazard ratio	0.87		0.83	
2-sided 95% CI	0.78 to 0.97		0.73 to 0.94	
p-value	0.0127		0.0049	
Свободен от далечна прогресия интервал ^b	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Hazard ratio	0.94		0.93	
2-sided 95% CI	0.83 to 1.06		0.80 to 1.07	
p-value	0.2850		0.2838	
Време до прогресия ^c	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Hazard ratio	0.79		0.74	
2-sided 95% CI	0.70 to 0.90		0.64 to 0.87	
p-value	0.0005		0.0002	
Време до далечна прогресия ^d	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Hazard ratio	0.86		0.84	
2-sided 95% CI	0.74 to 0.99		0.70 to 1.00	
p-value	0.0427		0.0559	
Контралатерален първичен рак	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Odds ratio	0.59		0.47	
2-sided 95% CI	0.39 to 0.89		0.30 to 0.76	
p-value	0.0131		0.0018	
Обща преживяемост	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Hazard ratio	0.97		0.97	
2-sided 95% CI	0.85 to 1.12		0.83 to 1.14	
p-value	0.7142		0.7339	

а Свободен от заболяване интервал: включва всички случаи на прогресия, които се дефинират като първа поява на локорегионален рецидив, поява на нов контралатерален рак, далечни метастази като прогресия на рака или смърт (по каквато и да е причина).

б Свободен от далечна прогресия интервал: дефинира се като първа поява на далечни метастази като проява на прогресия на заболяването или смърт (по каквато и да е причина).

с Време до прогресия: дефинира се като първа поява на локорегионален рецидив, поява на нов контралатерален рак, далечни метастази като прогресия на рака или смърт, вследствие на рака на млечната жлеза.

d Време до далечна прогресия: дефинира се като първа поява на далечни метастази като проява на прогресия на заболяването или смърт, вследствие на рака на млечната жлеза.

е Брой (%) починали пациенти.

Както при всеки вид лечение, жените с рак на млечната жлеза съвместно с техните лекари трябва да преценят относителната полза и риск от терапията.

При съвместното приложение на анастрозол и тамоксифен, ефекта и безопасността от лечението са били подобни на тези при самостоятелното лечение с тамоксифен, независимо от хормоналния рецепторен статус. Точният механизъм на това все още не е известен. Малко вероятно е то да се дължи на редукция на степента на супресия на естрадиола, причинена от анастрозол.

Адjuвантно лечение на ранен рак на млечната жлеза при пациенти, които са били лекувани адjuвантно с тамоксифен

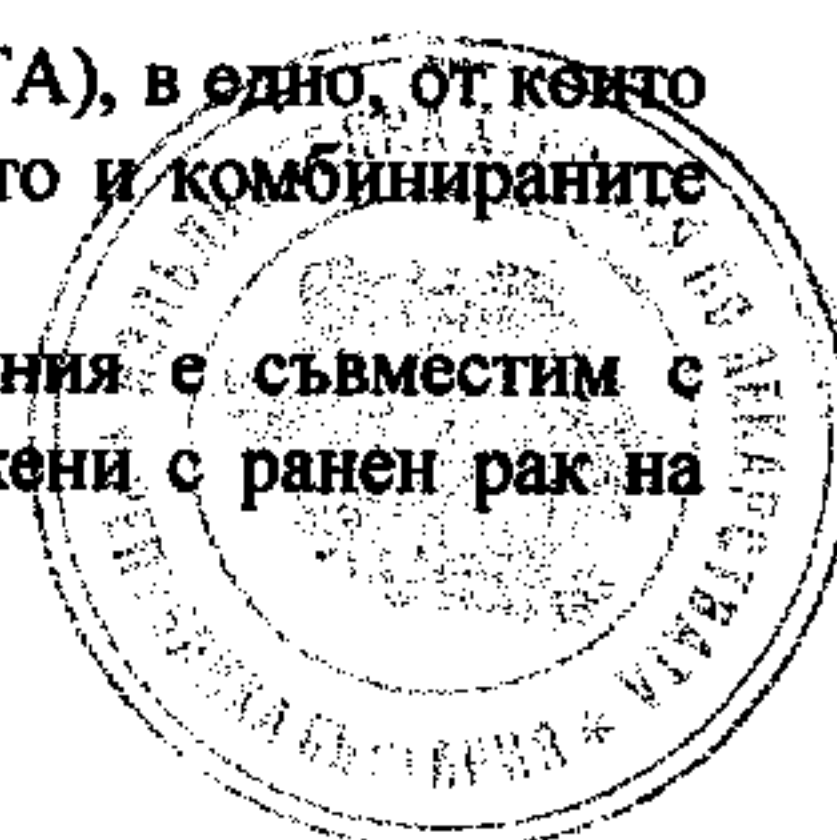
В клинично проучване фаза III (ABCSG 8), проведено на 2579 постменопаузални жени с ранен рак на млечната жлеза и позитивни хормонални рецептори, лекувани оперативно с или без лъчелечение и без химиотерапия, превключването на анастрозол след 2 години терапия с тамоксифен е показало статистически значима полза по отношение на свободния от заболяване интервал, в сравнение с продължаването на лечението с тамоксифен при средно проследяване от 24 месеца.

Подобно на свободния от заболяване интервал и времето до всеки вид прогресия, времето до локален рецидив или далечна прогресия потвърждават статистически значимото предимство на анастрозол. Честотата на рак на контралатералната млечната жлеза е била много ниска и за двете рамена, със значително предимство за анастрозол. Общата преживяемост е била подобна в двете групи пациенти.



ABCSG 8: Цели и крайни резултати от клиничното изпитване		
Цели и ефективност	Честота на събития	
	anastrozole (n=1297)	tamoxifen (n=1282)
Свободен от заболяване интервал	65 (5.0)	93 (7.3)
Hazard ratio	0.67	
2-sided 95% CI	0.49 to 0.92	
p-value	0.014	
Време до всеки вид прогресия	36 (2.8)	66 (5.1)
Hazard ratio	0.53	
2-sided 95% CI	0.35 to 0.79	
p-value	0.002	
Време до локален рецидив или далечна прогресия	29 (2.2)	51 (4.0)
Hazard ratio	0.55	
2-sided 95% CI	0.35 to 0.87	
p-value	0.011	
Време до далечна прогресия	22 (1.7)	41 (3.2)
Hazard ratio	0.52	
2-sided 95% CI	0.31 to 0.88	
p-value	0.015	
Рак на контралатералната млечна жлеза	7 (0.5)	15 (1.2)
Odds ratio	0.46	
2-sided 95% CI	0.19 to 1.13	
p-value	0.090	
Обща преживяемост	43(3.3)	45 (3.5)
Hazard ratio	0.96	
2-sided 95% CI	0.63 to 1.46	
p-value	0.840	

Две подобни, последващи клинични изпитвания (GABG/ARNO 95 и ITA), в едно, от които пациентите са лекувани освен оперативно и чрез химиотерапия, както и комбинираният анализ на ABCSG 8 и GABG/ARNO 95, потвърждават тези резултати. Профилът на безопасност на анастрозол в тези клинични изпитвания е съвместим с познатия профил на безопасност установен при постменопаузални жени с ранен рак на млечната жлеза и позитивни хормонални рецептори.



5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакокинетиката на анастрозол е независима от възрастта при постменопаузални жени. Фармакокинетката на анастрозол не е била изследвана при деца.

Абсорбция

Абсорбцията на анастрозол е бърза, като обикновено максимална плазмена концентрация се постига в рамките на два часа след приема (при ускорени условия).

Храната леко намалява скоростта, но не и степента на абсорбция. Леките промени в скоростта на абсорбция не се очаква да окажат клинично значим ефект върху равновесната плазмена концентрация по време на еднократен дневен прием на Анастрозол 1 mg таблетки.

Приблизително 90-95% от равновесната плазмена концентрация на анастрозол се постига след 7 дни приложение на дневните дози. Няма данни за зависимост на фармакокинетичните свойства на анастрозол от времето или дозата.

Разпределение

Анастрозол се свързва само в 40% с плазмените протеини.

Биотрансформация

Анастрозол се метаболизира силно от постменопаузални жени, като по-малко от 10% от дозата се екскретира непроменена в урината, в рамките на 24 часа от приема. Метаболизмът на анастрозол се извършва чрез N-деалкилализация, хидроксилация и глюкоронидация.

Метаболитите се екскретират основно чрез урината.

Основният метаболит на анастрозол в плазмата и урината – Триазол не инхибира ароматазата.

Елиминиране

Плазменото елиминиране на анастрозол е бавно с $T_{1/2}$ между 40 и 50 часа.

Клирънсът на анастрозол след перорален прием при доброволци със стабилна чернодробна цироза или увреждане на бъбречната функция е в рамките на наблюдавания при здрави доброволци.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

При изследвания при животни токсичност свързана с фармакодинамичния ефект е била наблюдавана само при високи дози.

Нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при изследвания на репродуктивността (намален брой бременности и обратимо безплодие). Тези нежелани лекарствени реакции са свързани с фармакологичното действие на лекарството.

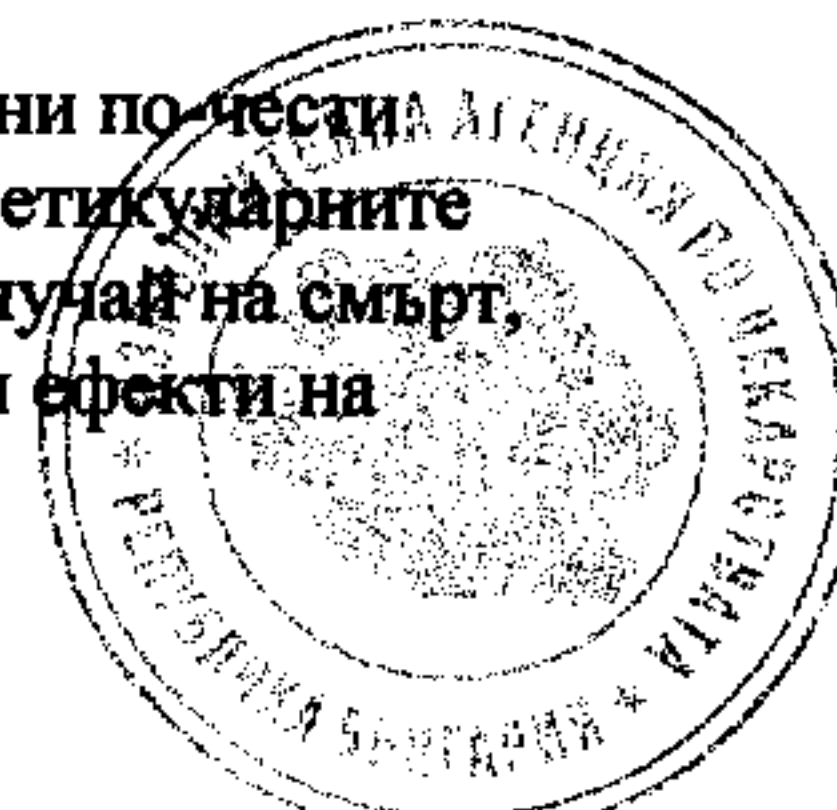
Границата на безопасност е напълно приемлива в сравнение в терапевтичната доза при хора.

При изследвания на плъхове и зайци не са били наблюдавани тератогенни ефекти.

При изследвания на карциногенността при плъхове е било наблюдавано повишаване на честотата на неоплазми на черния дроб и стромални полипи на матката при женски плъхове и аденоми на щитовидната жлеза при мъжки плъхове при дози, които съответстват на стократно по-високи дози от лечебната при хора. Тези промени са били преценени като клинично незначими.

В двугодишно изследване на онкогенността при мишки са били установени по-чести доброкачествени овариални тумори и нарушения на честотата на лимфогенетичните неоплазми (няколко хистиоцитни саркоми при женски мишки и повече случаи на смърт, причинена от лимфоми). Тези промени са били оценени като специфични ефекти на ароматазната инхибиция при мишки и като клинично незначими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат (Lactose monohydrate)

Натриев нишестен глюконат – тип А (sodium starch glycolate – type A)

Повидон (Povidone) (K31) (E1201)

Магнезиев стеарат (Magnesium stearate) (E572)

Обвивката на таблетката:

Макрогол 400 (Macrogol 400)

Хидроксипропил метил целулоза (Hypromellose) (E464)

Титанов диоксид (Titanium dioxide) (E171)

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Неприложимо.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

30 месеца.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Не се изискват специални условия на съхранение

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Всяка картонена кутия съдържа (PVC/PE/PVDC/Алуминий) блистери с 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 300 таблетки и болнични опаковки, блистери (PVC/PE/PVDC/Алуминий) с 28, 50, 84, 98, 300 или 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

