

Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА (SPC)**ITRANAZOLE 100 mg hard capsules****ИТРАНАЗОЛ 100 mg твърди капсули****1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****ITRANAZOLE 100 mg hard capsules****ИТРАНАЗОЛ 100 mg твърди капсули**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-33287/15.04.05	
676/17.06.05	<i>Момил</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВВсяка твърда желатинова капсула от *ITRANAZOLE* 100 mg съдържа:

Лекарствено вещество - Itraconazole (I.N.N.) 100 mg

Помощни вещества q.s.

За помощните вещества Виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди желатинови капсули

КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания***Краткотрайно лечение:*

Itraconazole е показан за лечение на вулво-вагинални кандидози, pityriasis versicolor, дерматомикози, гъбичен кератит и орална кандидоза.

Продължително лечение:

Itraconazole е показан за лечение на: онихомикози, причинени от дерматофити и/или дрожди, системни микози като: аспергилози (при пациенти с непоносимост към Amphotericin B, или в случай на резистентни към Amphotericin B причинители) и кандидози; криптококози (вкл. криптококов менингит); хистоплазмози; споротрихоза; паракокцидиоидомикози; бластомикози, както и при други, по-рядко срещани системни и тропически микози.

4.2. Дозирание и начин на приложение*ITRANAZOLE* 100 mg твърди капсули трябва да се приемат заедно с храната, за да се осигури максимална резорбция.

Капсулите трябва да се приемат цели.

ПОКАЗАНИЯ	ДОЗИРОВКА	ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ
Гинекологични показания: • Вулво-вагинална кандидоза	200 mg два пъти на ден или 200 mg веднъж дневно	1 ден 3 дни
Дерматологични/офтальмологични показания: • Pityriasis versicolor	200 mg веднъж дневно	7 дни
• Дерматомикози	200 mg веднъж дневно или 100 mg веднъж дневно	7 дни или 15 дни ¹
• Орална кандидоза	100 mg веднъж дневно	15 дни ²
• Гъбичен кератит	200 mg веднъж дневно	21 дни

¹При инфекции, засягащи силно кератинизирани зони на кожата, като напр. tinea pedis на стъпалата или tinea manus на дланите, се изисква прилагане на лекарствения продукт в доза от 200 mg два пъти дневно за 7 дни, или в доза от 100 mg веднъж дневно в продължение на 30 дни.



²При някои имунокомпрометирани пациенти, като напр. пациенти с неутропения, СПИН, или лица, подложени на органична трансплантация, бионаличността на Itraconazole може да бъде намалена. В такива случаи може да се наложи удвояване на дозата.

Онихомикоза:

Могат да бъдат прилагани два вида лечение: пулсово лечение и продължително лечение.

- Пулсово лечение (вж. таблицата дадена по-долу):

Пулсовото лечение се състои в прилагане на две капсули два пъти на ден (200 mg два пъти на ден) в продължение на една седмица.

При инфекции, засягащи ноктите на ръцете, се препоръчва провеждането на два курса пулсово лечение, докато при инфекции, засягащи ноктите на краката, се препоръчват три курса на пулсово лечение. Отделните курсове трябва винаги да бъдат разделени от триседмични интервали без лечение. Терапевтичният ефект става видим след преустановяване на лечението, паралелно с израстването на ноктите.

Участък, засегнат от онихомикоза	1-ва Седмица	2-ра Седмица	3-та Седмица	4-та Седмица	5-та Седмица	6-та Седмица	7-ма Седмица	8-ма Седмица	9-та Седмица
Ноктите на краката със или без засягане на ноктите на ръцете	Първи цикъл на пулсово лечение	Без лечение с Itraconazole			Втори цикъл на пулсово лечение	Без лечение с Itraconazole			Трети цикъл на пулсово лечение
Само ноктите на ръцете	Първи цикъл на пулсово лечение	Без лечение с Itraconazole			Втори цикъл на пулсово лечение				

- *Продължително лечение:*

Две капсули на ден (200 mg на ден) в продължение на 3 месеца.

Елиминирането на Itraconazole от кожата и ноктите е по-бавно в сравнение с това от плазмата. Оптималният терапевтичен и микологичен ефект се запазва в продължение на 2 до 4 седмици след преустановяване на лечението при кожните инфекции и респективно в продължение на 6 до 9 месеца след преустановяване на лечението на инфекциите, засягащи ноктите.

Системни микози (препоръчителната дозировка варира в зависимост от вида на инфекцията, изискваща лечение)

ПОКАЗАНИЯ	ДОЗИРОВКА	СРЕДНА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ	ЗАБЕЛЕЖКИ
Аспергилоза	200 mg веднъж дневно	2 – 5 месеца	Увеличавайте дозата до 200 mg два пъти на ден в случай на инвазивни или дисеминирани инфекции
Кандидоза	100-200 mg веднъж дневно	3 седмици – 7 месеца	
Не-менингеална криптококоза	200 mg веднъж дневно	2 месеца - 1 година	Поддържащо лечение (при менингити) 200 mg веднъж дневно
Криптококов менингит	200 mg два пъти на ден		
Хистоплазмоза	200 mg веднъж дневно 200 mg два пъти на ден	8 месеца	
Споротрихоза	100 mg веднъж дневно	3 месеца	
Паракокцидиомикоза	100 mg веднъж дневно	6 месеца	
Хромомикоза	100-200 mg веднъж дневно	6 месеца	
Бластомикоза	100 mg веднъж дневно 200 mg два пъти на ден	6 месеца	

4.3. Противопоказания

- Itraconazole е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към лекарственото вещество и/или към някои от помощните вещества.

- При бременни жени Itraconazole трябва да бъде прилаган само, когато инфекцията е животозастрашаваща и когато при такива случаи потенциалната полза за пациентката е по-голяма от потенциалната вреда за плода. При жени във фертилна възраст, които се лекуват с Itraconazole е наложително провеждането на ефективна контрацепция по



- време на цялото лечение както и до следващия менструален цикъл след преустановяването му.
- Itraconazole е противопоказан по време на кърмене. Възможно е провеждане на лечение при оценка на съотношението между възможната полза за пациентката и потенциалния риск за кърмачето.
 - Itraconazole е противопоказан при пациенти, които приемат Terbinafine, Astemizole, Mizolastine, Cisapride, Dofetilide, Quinidine, Pimozide, някои инхибитори на ХМГ-КоА редуктазата (статини) като Simvastatin и Lovastatin, които се метаболизират от CYP3A4, както и при пациенти, приемащи пероралните форми на Triazolam и Midazolam.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки

- В рамките на клинично проучване на Itraconazole (i.v.) при здрави доброволци е установено преходно, безсимптомно намаляване на левокамерната фракция на изтласкване; описаният ефект отзвучава преди следващата инфузия. Клиничната значимост на тези наблюдения, по отношение на пероралните форми, е неизвестна.
- Установено е, че Itraconazole проявява отрицателен инотропен ефект и приложението му е асоциирано с някои случаи на застойна сърдечна недостатъчност. Itraconazole не трябва да се прилага при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или с анамнестични данни за застойна сърдечна недостатъчност, освен ако ползата за пациента е значително по-голяма от потенциалния риск. При всяка индивидуална оценка на съотношението полза/риск следва да се имат предвид някои фактори като: тежест на микотичната инфекция, дозировка и начин на прилагане и индивидуалните рискови фактори за застойна сърдечна недостатъчност. Тези рискови фактори включват: сърдечни заболявания като исхемия; клапни разстройства; важни белодробни заболявания като хронична обструктивна белодробна болест; бъбречна недостатъчност и други състояния, свързани с отоци. Тези пациенти трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на застойната сърдечна недостатъчност; те трябва да бъдат лекувани внимателно и съответно състоянието им следва да се проследява по време на лечението, с оглед установяване на признаците и симптомите на застойната сърдечна недостатъчност. При установяване на такива признаци и симптоми по време на лечение с Itraconazole, то трябва да бъде преустановено.
- Блокери на калциевите канали могат да имат отрицателен инотропен ефект, което може да се насложи с ефекта на Itraconazole; Itraconazole може да инхибира метаболизма на блокерите на калциеви канали. Поради това едновременното прилагане на Itraconazole с блокери на калциеви канали трябва да става много внимателно.
- Itraconazole притежава потенциал за клинично-значими взаимодействия с други лекарства. (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия)
- Намалена стомашна киселинност: понижаването на стомашната киселинност е неблагоприятно за резорбцията на Itraconazole. При пациенти, лекувани с лекарства, понижавачи киселинността в стомаха (напр. Aluminium hydroxyde), е необходимо приемането им да става най-малко два часа след приема на Itraconazole. При пациенти с ахлорхидрия, като някои пациенти със СПИН, както и при пациенти, лекувани с лекарства, потискащи киселинната секреция в стомаха (напр. H₂-блокери, инхибитори на протонната помпа), е препоръчително приемането на Itraconazole да става с безалкохолни напитки с кисела реакция (напр. кола).
- Употреба в педиатрията: тъй като клиничният опит с Itraconazole при деца е ограничен, не е препоръчително прилагането на Itraconazole без предварителна оценка на ползата и риска.
- Много рядко са наблюдавани случаи на тежка хепатотоксичност, като напр. тежка чернодробна недостатъчност, свързана с употребата на Itraconazole. Повечето от тези



случаи са наблюдавани при пациенти с анамнестични данни за чернодробно заболяване, получавали Itraconazole за лечение на системни микози и при пациенти с други сериозни заболявания и/или, които са получавали едновременно и други хепатотоксични лекарства. При някои пациенти не са наблюдавани значими рискови фактори за чернодробно заболяване. Някои от случаите на тежка хепатотоксичност са наблюдавани през първия месец, а понякога през първата седмица от лечението с Itraconazole. При пациенти, получаващи Itraconazole трябва да се предвиди проследяване на чернодробната функция. Тези пациенти трябва да бъдат инструктирани, да информират незабавно лекуващия ги лекар при появата на симптоми, показателни за хепатит, като безапетитие, гадене, повръщане, отпадналост, коремна болка и тъмна урина. При тези пациенти приемането на Itraconazole трябва да се преустанови и да се направи изследване на чернодробната им функция. При пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими или активно чернодробно заболяване, или при които е била наблюдавана хепатотоксичност, свързана с приема на други лекарства, лечението с Itraconazole не е оправдано, освен ако очакваната полза от лечението е по-голяма от риска от чернодробно увреждане. В тези случаи е необходимо да се следят чернодробните ензими.

- Чернодробна недостатъчност: Itraconazole се метаболизира главно в черния дроб. При пациенти с цироза терминалният период на полуелиминиране на Itraconazole е значително удължен. Бионаличността на Itraconazole след орално приложение е леко намалена при пациенти с цироза. Това налага да се предвиди евентуална промяна в дозирането.
- Ако се развие невропатия, свързана с приемането на Itraconazole, лечението трябва да се преустанови.
- Бъбречна недостатъчност: Бионаличността на Itraconazole след орално приложение е слабо намалена при пациенти с бъбречна недостатъчност. Това налага да се предвиди евентуална промяна в дозирането.

Няма информация относно кръстосана свръхчувствителност към Itraconazole и други азолови антимикотици. Към предписване на Itraconazole при пациенти със свръхчувствителност към други азоли трябва да се пристъпи внимателно.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

4.5.1. Лекарства, намаляващи резорбцията на Itraconazole:

Itraconazole е изключително слаба база и се разтваря само в кисела среда. По тази причина лекарства, неутрализиращи стомашната киселинност и лекарства, потискащи секрецията на солна киселина, могат да предизвикат драстично намаляване на бионаличността на Itraconazole. При пациенти, при които се налага комбинирано прилагане на Itraconazole и антиацидни лекарства, е необходимо приемът на последните да става най-малко 2 часа след последната доза Itraconazole. При съвместно лечение с антисекреторни лекарства (H₂-блокери, Misoprostol или инхибитори на протонната помпа) е препоръчително приемането на Itraconazole с напитка кола.

4.5.2. Лекарства, повлияващи метаболизма на Itraconazole:

Проведени са изследвания с Rifampicin, Rifabutin и Phenytoin. Комбинирането на Itraconazole с тези мощни ензимни индуктори не е препоръчително, тъй като от проведените изследвания е установено силно намаляване на бионаличността на Itraconazole и Hydroxy-Itraconazole, така че ефективността му може да бъде значително намалена. Твърди данни от изследвания с други ензимни индуктори като Carbamazepine, Phenobarbital и Isoniazide не са налични, но подобни ефекти като по-горе описаните могат да се очакват.

Тъй като Itraconazole се метаболизира главно от CYP3A4, силни инхибитори на този ензим (напр. Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin и Erythromycin) могат да повишат бионаличността на Itraconazole.



4.5.3. Ефекти на Itraconazole върху метаболизма на други лекарства:

4.5.3.1. Itraconazole може да инхибира метаболизма на лекарства, които се метаболизират от изоформи на CytP450 от 3А подгрупата. Това може да доведе до увеличаване и/или удължаване на ефектите им, включително и проява на нежелани ефекти. След спиране на лечението с Itraconazole, плазмените му нива постепенно намаляват в зависимост от приеманата доза и продължителността на лечението (Виж 5.2., Фармакокинетични свойства). Това трябва да се има предвид, когато инхибиращият ефект на Itraconazole е съобразен при едновременното му приложение с тези лекарства.

Известни примери:

Лекарства, които не трябва да се прилагат по време на лечение с Itraconazole:

Terfenadine, Astemizole, Mizolastine, Cisapride, Triazolam, орален Midazolam, Dofetilide, Quinidine, Pimozide HMG-CoA редуктазни инхибитори, които се метаболизират от CYP3A4, като Lovastatin и Simvastatin.

Блокери на калциеви канали могат да имат отрицателен инотропен ефект, който може да се насложи с ефекта на Itraconazole; Itraconazole може да инхибира метаболизма на блокерите на калциеви канали, поради това едновременното прилагане на Itraconazole с блокери на калциеви канали трябва да става много внимателно.

Лекарства, чиито плазмени нива, терапевтични или странични ефекти трябва да се следят: Техните дози, ако се прилагат едновременно с Itraconazole, трябва да се намалят, ако е необходимо:

- Орални антикоагуланти.
- HIV протеазни инхибитори, като Ritonavir, Indinavir, Saquinavir.
- Някои противотуморни агенти, като Vinca алкалоиди, Busulfan, Docetaxel, Trimetrexate.
- Блокери на канали, метаболизирани се от CYP3A4, като дихидропиридинови производни и Verapamil.
- Някои имunosупресивни лекарства: Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin (Sirolimus).
- Други: Digoxin, Carbamazepine, Bupirone, Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, iv Midazolam, Rifabutin, Methylprednisolone, Ebastine, Reboxetine.

4.5.3.2. Не са наблюдавани взаимодействия на Itraconazole с AZT (Zidovudine) и Fluvastatin.

Не е наблюдаван ензим-индуциращ ефект на Itraconazole върху метаболизма на Ethynylestradiol и Noresthisterone.

4.5.4. Ефекти върху протеинното свързване:

Инвитро изследванията показват, че няма установено взаимодействие по отношение на протеинното свързване между Itraconazole и Imipramine, Propranolol, Diazepam, Cimetidine, Indomethacin, Tolbutamide, Sulfamethazine.

4.6. Бременност и кърмене

При прилагане на Itraconazole на бременни плъхове във високи дози (40 mg/kg/ден или по-високи) и на мишки (80 mg/kg/ден) се наблюдава нарастване на случаите на аномалии на плода и странични ефекти върху ембриона.

Няма изследвания върху приложението на Itraconazole при бременни жени. Поради това при такива пациентки прилагането на Itraconazole е обосновано само в случаите на тежки животи застрашаващи системни микози, при които ползата от лечението доказано надвишава потенциалната възможност за увреждане на плода.



Itrazopazole се екскретира в кърмата и не трябва да се прилага по време на кърмене. В изключителни случаи може да се назначи лечение, но само след преценка на ползата от лечението срещу рисковете за евентуално увреждане на кърмачето. Ако е необходимо провеждане на такова лечение пациентката не трябва да кърми.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установено Itrazopazole да засяга способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

За всяка система в организма нежеланите ефекти са класифицирани според тяхната честота на проява, както следва:

Чести ($>1/1000$), редки ($>1/10\ 000$, $<1/1000$); много редки ($<1/10\ 000$), включително изолирани случаи.

На базата на постмаркетингово проучване са докладвани следните нежелани реакции:

- **Метаболитни и хранителни разстройства:**

Хипокалиемия (2%).

Много рядко: адренална инсуфициенция.

- **Разстройства на централната и периферната нервната система:**

Главоболие (3,8 %) и замаяване (1,7 %).

Много рядко: периферна невропатия, шум в ушите.

- **Сърдечно-съдови разстройства:**

Хипертония (3,2 %).

Много рядко: застойна сърдечна недостатъчност, ортостатична хипотония

- **Дихателни, торакални и медиастинални разстройства:**

Много рядко: Белодробен оток.

- **Стомашно чревни разстройства:**

Анорексия (1,2 %), коремна болка (1,5 %), повръщане (5,1 %), гадене (10,6 %), диария (3,3 %). Много рядко констипация и гастрит

- **Чернодробни и жлъчни разстройства:**

Нарушена чернодробна функция (2,7 %).

Много рядко: тежка остра чернодробна недостатъчност, тежка хепатотоксичност, хепатит и обратимо покачване на чернодробните ензими

- **Реакции, засягащи кожата и кожните придатъци:**

Обриви (8,6%, като при пациенти с компрометирана имунна функция, поради лечение с имunosупресори, се наблюдават много по-често), сърбеж (2,5 %).

Много рядко: Синдром на Stevens – Johnson, ангиоедем, уртикария, алоpecia,.

- **Разстройства на пикочо-половата система и млечните жлези**

Албуминурия (1,2 %), еректилна дисфункция при мъже (1,2%); Много рядко: разстройства на менструалния цикъл, гинекомастия и масталгия при мъже

- **Общи разстройства и поражения на мястото на приложение:**

Отоци (3,5 %), отпадналост (2,8 %), треска (2,5 %), обща слабост (1,2 %). Много рядко: алергични реакции



4.9. Предозиране

Няма налични данни. В случай на инцидентно предозиране, в рамките на 1 ч. след приема на лекарството трябва да се предприемат поддържащи процедури, вкл. стомашна промивка с разтвор на Sodium hydrogencarbonate. Itraconazole не може да бъде отстранен чрез хемодиализа. Не съществува специфичен антидот.

ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Itraconazole е триазолово производно, активно срещу инфекции, причинени от дерматофити (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожди (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Candida spp.*, вкл. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kruzei*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix shenkii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, и др. видове дрожди, патогенни гъбички.

При проведени ин витро изследвания е установено, че Itraconazole потиска синтеза на ергостерол в гъбичковите клетки. Ергостеролът е основен компонент на мембраната на фунгалната клетка. Нарушаването на неговия синтез, в крайна сметка обуславя проявата на противогъбичков ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства

- Общи фармакокинетични свойства:

Бионаличността на Itraconazole след перорален прием е максимална, когато капсулите са взети непосредствено след нахранване. Максимална плазмена концентрация се постига 3-4 ч. след перорален прием. Елиминирането от плазмата е двуфазно с терминален период на полуелиминиране от 1-1,5 дни. При продължително приложение равновесна плазмена концентрация се достига след 1-2 седмици. Равновесните плазмени концентрации на Itraconazole 3-4 часа след прилагането му са както следва: 0,4 µg/ml (при доза 100 mg веднъж дневно), 1,1 µg/ml (при доза 200 mg веднъж дневно) и 2 µg/ml (при доза 200 mg два пъти дневно). Itraconazole е 99,8% свързан с плазмените протеини. Кръвните концентрации на Itraconazole са 60 % от тези в плазмата. Концентрациите на Itraconazole в кератинизирани тъкани, особено в кожата са 4 пъти по-високи от тези в плазмата като елиминирането му е свързано с епидермалната регенерация. За разлика от концентрациите в плазмата, които не могат да бъдат определени 7 дни след преустановяване на лечението, в кожата се запазват терапевтични концентрации в продължение на 2-4 седмици след прекъсване на 4-седмична терапия. Itraconazole се установява в нокътния кератин една седмица след началото на лечението и концентрациите му в ноктите персистират поне 6 месеца след прекъсване на лечение с 3-месечна продължителност. Itraconazole се установява и в себума и в по-малка степен в потта.

Itraconazole също така се разпределя широко в тъканите, податливи на гъбичкова инфекция. Концентрациите в белите дробове, бъбреците, черния дроб, костите, стомаха, слезката и мускулите са 2 или 3 пъти по-високи, в сравнение с тези в плазмата.

Терапевтичните концентрации в тъканите на влагалището се запазват в продължение на 2 дни след преустановяване на 3-дневно лечение с дневна доза от 200 mg и в продължение на 3 дни след преустановяване на еднократно лечение с доза от 200 mg, два пъти на ден.

Itraconazole метаболизира в черния дроб до множество метаболити. Един от тези метаболити е Hydroxy-Itraconazole, който проявява противогъбичкова активност ин витро, сравнима с тази на Itraconazole. Ефективните противогъбичкови концентрации на метаболита, установени чрез биологични тестове, са около 3 пъти по-високи от тези, определени за Itraconazole чрез високо-ефективна течна хроматография. Екскрецията на Itraconazole с фекалиите варира между 3-18 % от приетата доза. Бъбречната екскреция на Itraconazole е по-малка от 0,03 % от дозата. Около 35 % от дозата се екскретира под формата на метаболити с урината за 1 седмица.



5.3. Предклинични данни за безопасност

При прилагане на Itraconazole (p.o.) при мишки и плъхове в доза от 320 mg/kg и венозно при кучета в дози до 200 mg/kg не е наблюдаван леталитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**6.1. Списък на помощните вещества:**

Пелети: Sucrose, Maize Starch, Poloxamer 188, Hypromellose.

Твърдите желатинови капсули са съставено от: Gelatin, Purified Water, Indigo Carmine (E132), Quinoline Yellow (E104), Titanium dioxide (E171).

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Указания за използване/съхранение

Да се съхранява при температури не по-високи от 30° C.

Да се съхранява на недостъпни за деца места.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Опаковки, съдържащи 4, 15 капсули в Aluminium/Aluminium блистери.

6.6. Инструкции за употреба:

Няма специални инструкции.

7. Притежател на разрешението за употреба:

АДИФАРМ ЕАД,

бул. Симеоновско шосе No 130, 1700 София, България

Тел./факс 962 21 98; 962 21 90; 962 21 79

E-mail: adipharm@mbox.contact.bg; www.adipharm.com

8. Производител:

АДИФАРМ ЕАД

бул. Симеоновско шосе No 130, 1700 София, България

Тел./факс 962 21 98; 962 21 90; 962 21 79

E-mail: adipharm@mbox.contact.bg; www.adipharm.com

9. Номер на разрешението за употреба**10. Дата на първото разрешение за употреба/подновяване на разрешението****11. Дата на (частична) редакция на текста:**

Октомври 2003

