

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2mg/ml solution for injection

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФАРМОРУБИЦИН PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор
FARMORUBICIN PFS 2 mg/ml solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 11-4264 / 19.01.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 5 ml съдържа епирубицинов хидрохлорид (2 mg/ml)

Одобрено: 30 / 27.01.09
епирубицин хидрохлорид (*epirubicin hydrochloride*) 10 mg

Всеки флакон от 25 ml съдържа епирубицинов хидрохлорид (*epirubicin hydrochloride*) 50 mg (2 mg/ml)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор за интравенозно и интравезикално приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епирубицин е показан за лечение на широк спектър от неопластични заболявания, включително карцином на гърдата; малигнени лимфоми; сарком на меките тъкани; карцином на стомаха; първичен хепатоцелуларен карцином, карцином на панкреаса и на ректума; карцином на главата и шията; белодробен карцином; карцином на яйчниците; левкемия.

При интравезикално приложение епирубицин 10 mg/5 ml и 50 mg/25 ml е показан също за лечение на суперфициален карцином на пикочния мехур (преходноклетъчен карцином, карцином *in situ*), както и за профилактика на рецидив на тумора след трансуретрална резекция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Интравенозно приложение

Начална терапия със стандартни дози: За монотерапия препоръчителната стандартна начална доза на епирубицин при възрастни е 60 – 90 mg/m² телесна повърхност на цикъл. Общата начална доза за цикъл може да се дава като еднократна доза или разделена за 2-3 последователни дни. При нормално възстановяване от лекарствено-индуцираната токсичност (особено потискане на костния мозък и стоматит) всеки лечебен цикъл може да се повтаря на 3 до 4 седмици.

По-високи начални дози епирубицин могат да бъдат използвани при лечението на карцином на гърдата и белия дроб. Препоръчителната начална доза за цикъл при монотерапия с епирубицин за възрастни е 90 до 135 mg/m² на ден 1 или 45 mg/m² на дни 1, 2 и 3, повтаряна на всеки 3 до 4 седмици. За комбинирана терапия препоръчителната начална доза е 90 до 120 mg/m² на ден 1, приложени на всеки 3 до 4 седмици.

В адювантното лечение на карцином на млечната жлеза в начален стадий с положителни лимфни възли се препоръчват дози от 100 mg/m² до 120 mg/m², приложени на всеки 3-4 седмици.

Лекарството трябва да се въвежда струйно интравенозно за 5-10 минути или като интравенозна инфузия за максимум 30 минути.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

По-ниски дози (60-75 mg/m² за обичайни схеми на дозиране или 105-120 mg/m² за схеми с високи дози) се препоръчват при пациенти с намалени костно-мозъчни резерви, дължащи се на предшестваща химио- и/или лъчетерапия, при пациенти в напреднала възраст или при неопластична инфилтрация на костния мозък.

Общата доза за цикъл може да бъде разделена в 2-3 последователни дни.

При употреба в комбинация с други антинеопластични продукти е необходимо съответно редуциране на дозата.

Тъй като лекарството се елиминира главно чрез хепато-билиарната система, дозировката трябва да се намали при пациенти с увредена чернодробна функция, за да се избегне увеличаване на общата токсичност.

Най-общо, когато билирубиновите нива са между 1,4 – 3 mg/100 ml и задръжката на бромосулфталеин (BSF) е 9-15%, се препоръчва да се прилага половината от обичайната доза.

При по-високи нива на билирубина и при по-голяма задръжка на BSF се препоръчва прилагането на ¼ от обичайната доза.

Умереното бъбречно увреждане изглежда не изисква намаление на дозата с оглед на ограничената екскреция на епирубицин през бъбреците.

Интравезикално приложение

За лечението на преходноклетъчен папиларен карцином се препоръчва локално приложение на 50 mg (в 25-50 ml физиологичен разтвор) един път седмично в продължение на 8 седмици. В случай на поява на локална токсичност (химичен цистит), се препоръчва намаляване на еднократната доза на 30 mg. При лечение на карцином *in situ* дозата може да бъде увеличена до 80 mg в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

За профилактика на рецидиви след трансуретална резекция на суперфициални тумори се препоръчва локално приложение на 50 mg седмично в продължение на 4 седмици, последвани от ежемесечно приложение на същата доза за период до една година.

НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Епирубицин няма активност, ако се приложи перорално и не трябва да се прилага нито интрамускулно, нито интратекално.

Интравенозно приложение

Интравенозното приложение трябва да се извърши за период от 5-10 минути през предварително поставена система за интравенозна инфузия с нормален физиологичен разтвор, след като се провери дали иглата е добре поставена във вената.

Тази техника намалява риска от екстравазация на лекарството и осигурява промиване на вената след края на приложението.

Ако епирубицин излезе от вената по време на приложението, може да се появи тъканно увреждане, което да стигне дори до некроза. Ако се появят признаци и симптоми на екстравазация по време на интравенозното приложение на епирубицин, инфузията трябва да се прекрати и да се предприемат съответните мерки.

Може да се наблюдава склерозиране на вената, когато инжектирането става в малък кръвоносен съд или многократно се използва една и съща вена.

Интравезикално приложение

Разтворът на епирубицин, за въвеждане през катетър, трябва да се остави на мястото за един час, след което пациентът да бъде помолен да изпразни пикочния си мехур. По време на

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

приложението е препоръчително тазът на пациента да извършва въртеливи движения, за да се осигури по-пълнен контакт на разтвора със стените на пикочния мехур.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към епирубицин или помощните вещества, или към други антрациклини или антрацендиони.

Интравенозна употреба:

- продължителна миелосупресия
- тежко чернодробно увреждане
- тежка миокардна недостатъчност
- скорошен инфаркт на миокарда
- тежки аритмии
- предшестващо лечение с максимални кумулативни дози епирубицин и/или други антрациклини и антрацендиони

Интравезикална употреба:

- пикочни инфекции
- възпаление на пикочния мехур
- хематурия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на първия цикъл от лечението с епирубицин е важно пациентът да бъде проследяван често и отблизо.

Необходимо е да се проследяват левкоцитите, еритроцитите и тромбоцитите. Всяка появила се левкопения и неутропения обикновено е преходна както при приложение на обичайни дози, така и при високи дози, въпреки че е по-силно изразена при високите дози. Минимумът се достига между 10-тия и 14-тия ден, а нормалното ниво се възстановява до 21-вия ден. В много редки случаи пациентите, лекувани с високи дози, могат да развият тромбоцитопения ($<100\,000$ тромбоцита/ mm^3).

Преди началото и дори по време на лечението е необходимо проследяване на чернодробната функция чрез стандартните лабораторни тестове (напр. SGOT, SGPT, алкална фосфатаза, билирубин и BSF). Необходимо е изключително внимание при надхвърляне на кумулативните дози от $900\text{-}1000\text{ mg/m}^2$, както при употреба на обичайни, така и при високи дози. Над тези нива рискът от необратима застойна сърдечна недостатъчност се увеличава значително.

Има данни за редки епизоди на кардиотоксичност при дози по-ниски от тези.

Епирубицин при експериментални животни, както и в краткосрочен план при хора е показал по-ниска кардиотоксичност в сравнение с неговия структурен аналог – доксорубицин. В сравнително проучване е изчислено, че съотношението на кумулативните дози, които причиняват еднакво намаление на сърдечния функционален капацитет, е около 2:1. В допълнение при пациентите, които не са лекувани преди това с доксорубицин, случаите на сърдечна недостатъчност са наблюдавани само когато кумулативните дози на епирубицин надхвърлят $1\,000\text{ mg/m}^2$.

Във всеки случай сърдечната функция трябва да бъде внимателно проследявана по време на лечението с цел да се намали до минимум рискът от сърдечна недостатъчност, описана при другите антрациклини. Известен факт е, че сърдечната недостатъчност може да се появи дори няколко седмици след спирането на лечението и понякога не се влияе от специфична лекарствена терапия.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

Потенциалният риск от кардиотоксичност може да се увеличи при пациенти, които са били на съпътстваща или предшествваща лъчетерапия на медиастинално-перикардиалната област.

При пълна доза епирубицин е препоръчително да се вземе предвид всяка съпътстваща терапия с други потенциално кардиотоксични лекарства при всеки отделен пациент. Препоръчва се ЕКГ преди и след всеки терапевтичен цикъл.

Поява на промени в ЕКГ като изглаждане или инверсия на Т-вълната, депресия на S-T сегмента или поява на аритмии, които са обикновено преходни и обратими, не налага задължително спиране на лечението.

Кардиомиопатията, предизвикана от антрациклини и в частност, от доксорубицин, е свързана с трайно намаление на волтажа на QRS комплекса, удължаване над нормалните граници на интервала на систоличното време (PEP/LVET) и намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера.

Сърдечният мониторинг при пациенти на терапия с епирубицин е особено важен и трябва да се извършва чрез оценка на сърдечната функция с неинвазивни методи като ЕКГ, ехокардиография и при възможност дори чрез определяне на фракцията на изтласкване с помощта на миокардна сцинтиграфия.

Рядко, при пациенти, лекувани с епирубицин в комбинация с ДНК-интеркалиращи неопластични лекарства, е наблюдавана поява на остра вторична левкемия. В някои от случаите тя е била предшествана от пре-левкемична фаза, а в други не. Тази патология може да бъде с кратък латентен период (1 до 3 години).

Както и при други цитотоксични лекарства, епирубицин може да индуцира увеличение на пикочната киселина в резултат от бързото лизиране на неопластичните клетки. Поради това се препоръчва внимателно проследяване на нивата на пикочна киселина в кръвта с цел да се осигури фармакологичен контрол на това явление.

Както повечето антинеопластични лекарства и имуносупресори, и при епирубицин са установени мутагенни и карциногенни свойства при животни при определени експериментални условия.

Епирубицин може да причини червеникаво оцветяване на урината до 1-2 дни след приложението.

Лечението с епирубицин трябва да се извършва само от квалифицирани специалисти със специфичен опит в употребата на антинеопластични лекарства. Първоначалната терапия изисква изключително внимание при проследяване (рутинни лабораторни тестове и сърдечна функция).

Вижте също точка 6.6 Препоръки при употреба.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Епирубицин се използва главно в комбинация с други цитостатици. Адитивна токсичност може да настъпи главно върху костно-мозъчната/хематологичната и стомашно-чревната функция. Употребата на епирубицин в комбинация с химиотерапия с други потенциални кардиотоксични лекарства, както и едновременната употреба с други кардиоактивни вещества (напр. блокери на калциевите канали), изискват проследяване на сърдечната функция по време на лечение.

Епирубицин се метаболизира екстензивно чрез черния дроб. Промени в чернодробната функция, предизвикани от комбинирана терапия, могат да повлияят метаболизма, фармакокинетиката, ефикасността и/или токсичността на епирубицин.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

Циметидин увеличава AUC на епирубицин с 50% и трябва да се прекрати по време на лечение с епирубицин. Паклитаксел, когато е даван преди епирубицин, може да доведе до увеличени плазмени концентрации на непроменен епирубицин и неговите метаболити, като метаболитите обаче не са нито токсични, нито активни. Едновременният прием на паклитаксел или доцетаксел не повлиява фармакокинетиката на епирубицин, когато епирубицин е употребяван преди таксаните.

4.6 Бременност и кърмене

Понастоящем няма достатъчно информация за въздействието на лекарството върху фертилитета при мъжете и жените, неговите тератогенни ефекти или друго действие, което може да увреди фетуса.

По данните от експерименталните проучвания се предполага, че епирубицин може да намали жизнеността на фетуса, затова неговата употреба по време на бременност трябва да се избягва.

При пациентки в детородна възраст трябва да се изключи възможна бременност преди началото на лечението. По време на самото лечение трябва да се използва адекватна контрацепция.

Лекарството не трябва да се използва при жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за неблагоприятно въздействие на епирубицин върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повече от 10 % от лекуваните пациенти могат да очакват да получат нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са миелосупресия, стомашно-чревни нежелани реакции, анорексия, алоpecia, инфекция.

Изследвания Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Промени в нивата на трансминази
Сърдечни нарушения Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) Редки ($\geq 1/10\ 000$ и $\leq 1/1\ 000$)	Застойна сърдечна недостатъчност (CHF) (вижте точка 4.4) Кардиотоксичност (вкл. отклонения в ЕКГ, аритмия, кардиомиопатия), вижте точка 4.4.
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести ($\geq 1/10$)	Миелосупресия (анемия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения)
Нарушения на очите Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$)	Конюнктивит, кератит
Стомашно-чревни нарушения Много чести ($\geq 1/10$)	Гадене, повръщане, мукозит/стоматит, диария

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$)	Болка и чувство на парене Ерозии и улцерации на стомаха, кървене от стомашно-чревния тракт, хиперпигментация на устната лигавица
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$)	Червено оцветяване на урината 1-2 дни след употреба
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести ($\geq 1/10$) Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$) Редки ($\geq 1/10\ 000$ и $\leq 1/1\ 000$)	Алопеция ¹ Локална токсичност на тъканите или кожата, обрив/пруритус, при екстравазация може да причини некроза на тъканите Еритем, хиперпигментация на кожата и ноктите, чувствителност към светлина Уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести ($\geq 1/10$) Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Анорексия Дехидратация
Инфекции и инфестации Много чести ($\geq 1/10$)	Инфекция
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$)	Свръхчувствителност при лъчетерапия (реакция след лъчетерапия)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$)	Остра лимфогена левкемия, остра миелогена левкемия (вижте точка 4.4)
Съдови нарушения Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$) Много редки ($< 1/10\ 000$)	Горещи вълни Флебит, тромбофлебит Шок
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) Много редки ($< 1/10\ 000$)	Отпадналост/астения, треска Втрисане
Нарушения на имунната система	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

Много редки (<1/10 000)	Анафилаксия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Аменорея

¹ Алоpeciaята обикновено е обратима и възниква при 60%- 90% от лекуваните пациенти; Придружава се от липса на растежа на брадата при мъжете.

4.9 Предозиране

Много висока единична доза епирубицин може да доведе до обратима кардиотоксичност в рамките на 24 часа и тежко потискане на костния мозък в рамките на една или две седмици.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС: L01DB03 Фармакотерапевтична група: Цитостатик.

Епирубицин е антрациклиново цитотоксично лекарство. Въпреки че е известно, че антрациклините могат да повлияят множество биохимични и биологични функции в еукариотните клетки, точните механизми на цитотоксичността на епирубицин и/или антипролиферативните свойства не са напълно изяснени.

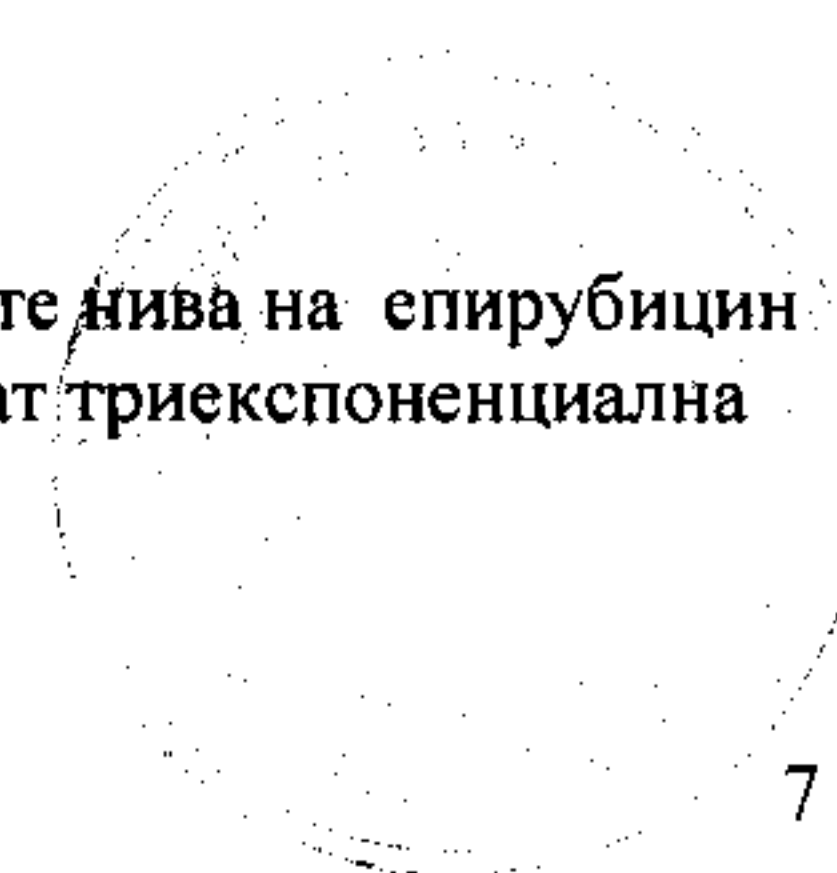
Епирубицин образува комплекс с ДНК чрез вмъкване между две съседни нуклеотидни бази, с последващо инхибиране на синтеза на нуклеинови киселини (ДНК и РНК) и протеини. Такова вмъкване отключва разцепването на ДНК чрез топоизомераза II, водещо до разрушаване на клетките. Епирубицин инхибира също активността на ДНК хеликазата, предотвратявайки ензимното разделяне на двойноверижната ДНК и възпрепятства репликацията и транскрипцията. Епирубицин участва също в реакциите на окисление/редукция чрез генериране на цитотоксични свободни радикали. Счита се, че антипролиферативната и цитотоксичната активност на епирубицин е в следствие на тези или други възможни механизми.

Епирубицин е цитотоксичен *in vitro* към множество клетъчни линии при мишки и хора и първични клетъчни култури на тумори при хора. Активен е също *in vivo* срещу множество тумори при мишки и човешки ксенотранспланти при мишки без тимус, включително тумори на гърдата.

Установено е, че епирубицин е активен при много експериментални тумори, в частност при левкемии (L 1210, р 388), саркоми (SA 180 солидни и асцитни), меланома (B16), карцином на гърдата, белодробен карцином на Lewis, карцином на дебелото черво (38), а също така и при човешки тумори, трансплантирани на мишки без тимус (меланома, карцином на гърдата, карцином на белия дроб, простатата или яйчника).

5.2. Фармакокинетични свойства

При пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция плазмените нива на епирубицин след интравенозно приложение на доза 60 mg/m^2 до 150 mg/m^2 показват триекспоненциална



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

крива на намаление с много бърза първа фаза и бавна терминална фаза, характеризираща се със средно време на полувеличиране около 40 часа.

Тези дози са в границите на линейната фармакокинетика по отношение и на плазмения клирънс, и на метаболитния профил.

Плазмените нива на основния метаболит, 13-ОН (13-хидрокси) производно, са постоянно под и практически успоредни на нивото на непромененото лекарство.

Лекарственият продукт се излъчва главно през черния дроб. Високите стойности на плазмения клирънс (0,9 l/min) показват, че бавната екскреция се дължи на екстензивното разпределение в тъканите. Епирубицин не преминава през хематоенцефалната бариера.

5.3 Предклинични данни за безопасност

LD₅₀ на епирубицин при мишки и плъхове е респективно 29,3 mg/kg и 14,2 mg/kg и около 2,0 mg/kg при кучета. Проучвания върху токсичността след многократно приложение (при зайци и кучета) и кардиотоксичността (при плъхове и зайци) показват, че епирубицин има токсичност, по-слаба от тази на доксорубицин. Епирубицин е проявил мутагенни и карциногенни свойства при опитни животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Епирубицин не трябва да се смесва с хепарин поради химическа несъвместимост, която при определени съотношения води до образуването на утайка.

6.3 Срок на годност

Фарморубицин PFS 10 mg/5 ml и 50 mg/25 ml: 36 месеца в стъклен флакон

Фарморубицин PFS 10 mg/5 ml и 50 mg/25 ml: 36 месеца в полипропиленов флакон

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте лекарството в неговата опаковка до употребата. Разтворът да се съхранява при температура между +2°C и +8°C. Да не се замразява.

Да се пази от пряка светлина. Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

6.5 Данни за опаковката

Инжекционен разтвор 10 mg/5 ml

Инжекционен разтвор за интравенозна и интравезикална инфузия 10 mg/5ml: стъклен флакон с хлорбутилова запушалка и алуминиева обкатка, поставен в картонена кутия.

Инжекционен разтвор за интравенозна и интравезикална инфузия 10 mg/5ml: полипропиленов флакон с хлорбутилова запушалка и алуминиева обкатка, поставен в картонена кутия.

Инжекционен разтвор 50 mg/25 ml

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

Инжекционен разтвор за интравенозна и интравезикална инфузия 50 mg/25 ml: стъклен флакон с хлорбутилова запушалка и алуминиева обкатка, поставен в картонена кутия.

Инжекционен разтвор за интравенозна и интравезикална инфузия 50 mg/25 ml: полипропиленов флакон с хлорбутилова запушалка и алуминиева обкатка, поставен в картонена кутия.

Опаковки с 1 флакон с инжекционен разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръчват се следните мерки за безопасност, валидни за всички антинеопластични лекарства:

- лекуващият екип трябва да е подходящо обучен;
- бременни от персонала трябва да бъдат освободени от тези задължения;
- членовете от екипа, които имат контакт с лекарството, трябва да носят предпазно облекло – очила, престилки, маски и ръкавици за еднократна употреба;
- всички предмети, използвани за приложението на лекарството и почистването, включително ръкавиците, трябва да се изхвърлят в специални торби за високорискови отпадъци, предназначени за изгаряне при висока температура;
- ако лекарството случайно попадне в контакт с кожата или очите, кожата трябва веднага да се измие обилно със сапун и вода, а очите - с разтвор на сода бикарбонат (натриев бикарбонат). Засегнатите участъци трябва да се прегледат от специалист;
- в случай на замърсяване с лекарството всички предмети трябва да се натопят в 1 % р-р на белина, след което трябва да се изплакнат обилно с вода.

Лечението с епирубицин трябва да се извършва само от квалифицирани специалисти със специфичен опит в употребата на антинеопластични лекарства.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL

Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Люксембург, Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030657

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

23/02/1993

17/10/2003 пререгистрация

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>