

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4091</u> , <u>29.01.09</u>
Одобрено: <u>28/09/08</u>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actonel Once-a-Week 35 mg film – coated tablets
Актонел Веднъж седмично 35 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg натриев ризедронат (risedronate sodium) (еквивалентен на 32.5 mg ризедронова киселина).
Помощни вещества: филмираната таблетка съдържа лактоза.
За пълния списък на помощните вещества, вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Овална оранжева филмирана таблетка с гравирани надпис RSN от едната страна и 35 mg от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на постменопаузна остеопороза: за намаляване риска от фрактури на прешлените.
Лечение на доказана постменопаузна остеопороза за намаляване риска от фрактури на бедрото. (вж. раздел 5.1).

Лечение на остеопороза при мъже с повишен риск от фрактури (вж. раздел 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза за възрастни е една филмирана таблетка от 35 mg през устата веднъж седмично.

Таблетката трябва да се приема в един и същи ден всяка седмица.

• Абсорбцията на натриев ризедронат се влияе от храна, поради което за да се гарантира адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат Actonel 35 mg :

Преди закуска: поне 30 минути преди първото хранене, други лекарствени средства или напитки (освен обикновена вода) през деня.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка Актонел Веднъж седмично в деня, в който са си спомнили за нея. След това пациентите трябва да продължат да приемат по една таблетка в деня, в който обикновено обикновено я вземат. Не трябва да се приемат две таблетки в един и същ ден.



Таблетките трябва да се поглъщат цели без да се смучат или дъвчат. За да се подпомогне достигането на таблетката до стомаха, Actonel 35 mg трябва да се приема в правостоящо положение с чаша обикновена вода (>120 ml). Пациентите не трябва да лягат в продължение на 30 минути след приемане на таблетката (вж. Раздел 4.4). Трябва да се обмисли въпроса за приема на допълнителен калций и витамин D, ако приемът с храната е недостатъчен.

Лица в напреднала възраст: Не е необходима корекция на дозата, тъй като бионаличността, разпределението и елиминацията са сходни при лица в напреднала възраст (възраст > 60 години), с тези при по-млади индивиди. Това беше доказано и при лица в много напреднала възраст, на 75 и повече години, от популацията след менопауза.

Бъбречни нарушения: При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Употребата на натриев ризедронат е противопоказана при пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс под 30ml/min) (вж. раздели 4.3 и 5.2).

Деца: Безопасността и ефективността на Actonel 35 mg при деца и подрастващи не са установявани.

4.3 Противопоказания

Установена свръхчувствителност спрямо натриев ризедронат или спрямо която и да е от помощните вещества.

Хипокалциемия (вж. Раздел 4.4).

Бременност и кърмене.

Тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс <30ml/min).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Храни, напитки (различни от чиста вода) и лекарствени продукти съдържащи поливалентни катиони (като например калциев, магнезиев, железен и алуминиев) могат да нарушат абсорбцията на бисфосфонатите и не трябва да се приемат по едно и също време с Actonel 35 mg (вж. раздел 4.5). За да се постигне желаната ефективност, е необходимо строго спазване на препоръките за дозиране (вж. раздел 4.2).

Ефективността на бисфосфонатите при лечение на остеопорозата е свързана с наличието на ниска костна минерална плътност и/или чести фрактури.

Напредналата възраст или клинични рискови фактори за фрактури сами по себе си не са причина за започване на лечение на остеопороза с бисфосфонат.

Данните в подкрепа на ефективността на бисфосфонатите в това число натриев ризедронат при много възрастни индивиди (>80 години) са ограничени (вж. раздел 5.1).

Бисфосфонатите имат отношение към възникването на езофагит, гастрит, езофагеални и



гастро-дуоденални улцерации. Поради това трябва да се подхожда предпазливо:

- При пациенти с езофагеални нарушения, забавящи преминаването през хранопровода или изпразването му, напр. стриктури или ахалазия.

- При пациенти, които са неспособни да стоят изправени в продължение на поне 30 минути след приемане на таблетката.

- Ако ризедроната се дава на пациенти с активни или скорошни езофагеални или горни гастро-интестинални проблеми.

Изписващият трябва да изтъкне пред пациента колко е важно да се спазват указанията за дозиране и да се внимава за признаци и симптоми на евентуална езофагеална реакция. Пациентите трябва да са инструктирани да търсят навременна медицинска помощ ако развият симптоми на езофагеално дразнене като дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или новопоявило се/усилено парене в сърдечната област.

Хипокалциемията трябва да се лекува преди започване на лечението с Actonel 35 mg. Другите нарушения в костния и минералния метаболизъм (напр. паратироидна дисфункция, хиповитаминоза D) трябва да се лекуват от момента на започване на лечението с Actonel 35 mg.

Налице са съобщения за остеонекроза на челюстта, свързана в общия случай с екстракция на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит) при пациенти с карцином включени на терапевтични схеми, съставени предимно от интравенозно прилагани бисфосфонати. Много от тези пациенти са получавали също химиотерапия и кортикостероиди. За остеонекроза на челюстта се съобщава също и при пациенти с остеопороза, получаващи бисфосфонати.

При пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. карцином, химиотерапия, лъчелечение, кортикостероиди, лоша устна хигиена) трябва да се обмисли стоматологичен преглед с подходяща профилактична дейност преди лечението с бисфосфонати.

Докато получават лечението, тези пациенти трябва ако е възможно да избягват инвазивни зъбни процедури. При пациенти развили остеонекроза на челюстта докато са на лечение с бисфосфонати, стоматологичните операции могат да утежнят състоянието. Няма налична информация за пациенти нуждаещи се от зъбни процедури, която да предполага, че прекратяването на лечението с бисфосфонати снижава риска от остеонекроза на челюстта. Клиничната преценка на лекуващия лекар трябва да управлява терапевтичния план на всеки пациент въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Това лекарство съдържа лактоза. Поради това, този лекарствен продукт е противопоказан при вродена галактоземия, синдром на глюкозна и галактозна малабсорбция или лактазна недостатъчност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са извършвани официални изследвания на взаимодействията, но по време на клиничните изпитания не бяха открити клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти.

При проучванията от Фаза III с натриев ризедронат, дозиран ежедневно, се съобщава за



употреба на ацетилсалицилова киселина или НСПВС съответно от 33% и 45% от пациентите. При проучването от Фаза III сравняващо 35 mg веднъж седмично с 5 mg ежедневно сред жени след менопауза, 57% и 40% от пациентите респективно съобщават за употреба на ацетилсалицилова киселина или НСПВС. Пациентите с едновременна употреба на НСПВС и/или аспирин, (3 или повече дена на седмица) имаха еднакъв процент нежелани реакции от страна на горните етажи на храносмилателната система като тези от контролните пациенти.

По преценка натриев ризедронат може да се прилага съвместно с естроген-заместителна терапия (само за жени).

Съвместното приемане с лекарствени продукти съдържащи поливалентни катиони (напр. калциев, магнезиев, железен и алуминиев) нарушава абсорбцията на натриев ризедронат (вж. раздел 4.4).

Натриев ризедронат няма системен метаболизъм, не стимулира цитохром P450 ензимите, и се свързва с протеините в ниска степен.

4.6 Бременност и кърмене

Липсва адекватна информация за употребата на натриев ризедронат от бременни жени. Изследванията върху животни демонстрираха репродуктивни токсични ефекти (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Изследванията върху животни показват, че малка част от натриев ризедронат преминава в кърмата.

Натриев ризедронат не трябва да се прилага по време на бременност или при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Натриев ризедронат беше изследван в клинични проучвания от фаза III, обхващащи над 15 000 пациенти. Мнозинството от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните проучвания по тежест бяха леки до умерени и обикновено не налагаха прекратяване на терапията.

Нежеланите реакции, докладвани при клиничните проучвания от фаза III сред жени след менопауза с остеопороза, лекувани в продължение на 36 месеца с натриев ризедронат 5mg/ден (n=5020) или плацебо (n=5048) и приети за евентуално или вероятно свързани с натриев ризедронат са изредени по-долу, като е използвана следната (честотите спрямо плацебо са дадени в скоби): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$; $< 1/10$); не чести ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$).

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие (1,8% спрямо 1.4%)



Очни нарушения:

Не чести: ирит*

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: Констипация (5,0% спрямо 4,8%), диспепсия (4,5% спрямо 4,1%), гадене (4,3% спрямо 4,0%), коремни болки (3,5% спрямо 3,3%), диария (3,0% спрямо 2,7%)

Не чести: гастрит (0,9% спрямо 0,7%), езофагит (0,9% спрямо 0,9%), дисфагия (0,4% спрямо 0,2%), дуоденит (0,2% спрямо 0,1), езофагеална язва (0,2% спрямо 0,2%)

Редки: глосит (<0,1% спрямо 0,1%), стриктура на хранопровода (<0,1% спрямо 0,0%),

Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения:

Чести: мускулно-скелетни болки (2,1% спрямо 1,9%)

Изследвания:

Редки: абнормни функционални чернодробни изследвания*

*Няма сравними инциденти от проучванията при фаза III върху остеопороза; честотата се основава върху отбелязани нежелана реакция/лаборатория/повторен опит в хода на предходни проучвания.

При едногодишно двойно сляпо мултицентрово проучване сравняващо натриев ризедронат 5 mg дневно (n= 480) и натриев ризедронат 35 mg веднъж месечно (n=485) сред жени след менопауза с остеопороза, общите профили на безопасност и толерантност бяха сходни. Съобщено беше за следните допълнителни нежелани реакции евентуално или вероятно свързани от изследователите с лекарството (честотата е по-висока в групата на натриев ризедронат 35 mg в сравнение с натриев ризедронат 5 mg): гастро-интестинални нарушения (1.6% спрямо 1.0%) и болка (1,2% спрямо 0,8%).

При 2-годишно проучване на мъже с остеопороза, общите профили на безопасност и толерантност бяха сходни с тези при плацебо групата.

Лабораторни изследвания: При някои пациенти беше отбелязано ранно, преходно, безсимптомно и леко снижение в нивата на серумния калций и фосфати.

При пост-маркетингово проучване бяха отбелязани следните допълнителни нежелани реакции (неизвестна честота):

Очни нарушения:

ирит, увеит

Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения:

остеонекроза на челюстта

Кожни и подкожно-тъканни нарушения:



Свръхчувствителност и кожни реакции, включително и ангиоедем, генерализиран обрив, Уртикария и булозни кожни реакции, някои от които тежки, включително изолирани съобщения за синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Косопад

Нарушения на имунната система:
анафилактична реакция

Хепато- билиарни нарушения

Сериозни чернодробни нарушения. В повечето от съобщаваните случаи пациентите са били лекувани с други лекарствени продукти, известни с предизвикване на чернодробни увреждания.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация относно лечението на предозиране с натриев ризедронат. След значително предозиране могат да се очакват понижения в серумния калций. При някои от тези пациенти могат да се явят признаци и симптоми на хипокалциемия. За свързване на натриев ризедронат и понижаване на абсорбцията му трябва да се дават мляко или антиациди, съдържащи магнезий, калций или алуминий. В случай на значително предозиране, може да се обмисли стомашна промивка с цел отстраняване на неабсорбираното количество от натриев ризедронат.

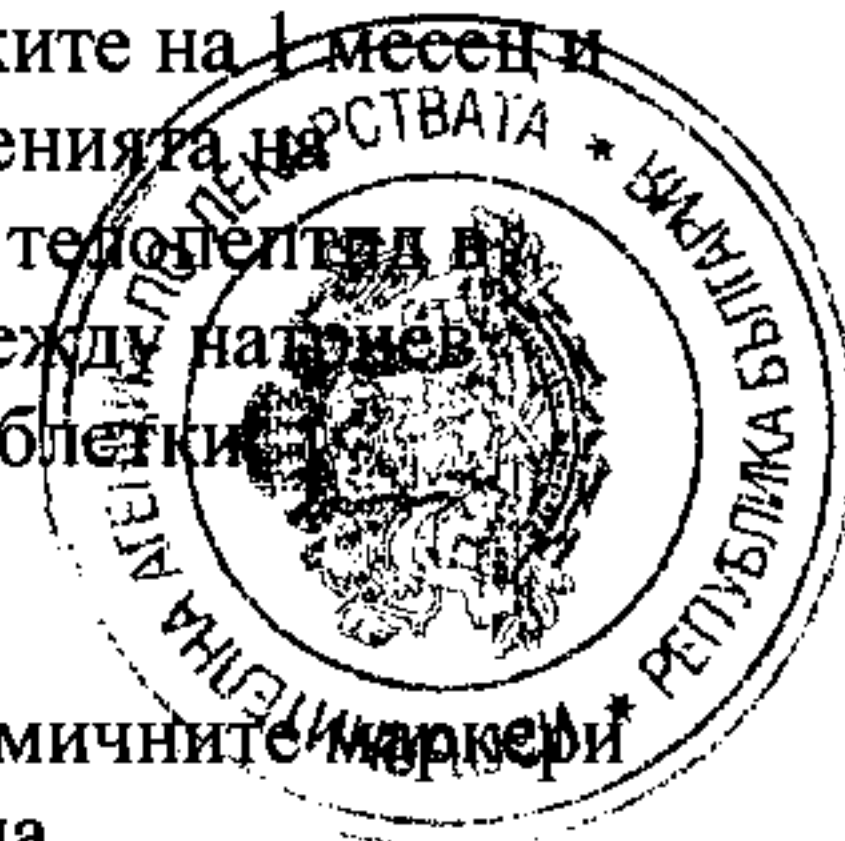
5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бисфосфонати
АТС код: M05 BA07.

Натриев ризедронат представлява пиридинил бисфосфонат, който се свързва с костния хидроксиапатит и блокира медираната от остеокластите костна резорбция. Костният обмен се редуцира, докато остеобластната активност и костната минерализация се запазват. В хода на предклиничните проучвания, натриев ризедронат демонстрира мощна анти-остеокластна и антирезорбтивна активност и дозозависимо увеличи костната маса и биомеханичната скелетна сила. Активността на натриев ризедронат беше потвърдена чрез измерване на биохимичните маркери за костен обмен по време на фармакодинамични и клинични проучвания. В хода на проучванията върху жени след менопауза, бяха наблюдавани снижения в биохимичните маркери на костния обмен в рамките на 1 месец и достигаха максимум за 3-6 месеца. В хода на 1-годишно проучване, сниженията на биохимичните маркери на костния обмен (колаген кръстосано-свързан N-терминален телопептид в урината и серумна костно-специфична алкална фосфатаза) бяха сходни между натриев ризедронат 35 mg таблетки веднъж месечно и натриев ризедронат 5 mg таблетки ежедневно след 12 месеца.

При проучвания на мъже с остеопороза, се наблюдава снижение на биохимичните маркери на костите по-рано от 3 месеца и продължава да се наблюдава до 24 месеца.



Лечение на постменопаузна остеопороза:

С постменопаузната остеопороза са свързани редица рискови фактори, в това число ниска костна маса, ниска костна минерална плътност, наличие на предходни фрактури, ранна менопауза, анамнеза за тютюнопушене, консумация на алкохол и фамилен анамнеза за остеопороза. Клиничните следствия от остеопорозата са фрактури. Рискът от фрактури се повишава с броя рискови фактори.

Въз основа на ефектите върху средната процентна промяна на плътността на костната маса на лумбалната част на гръбнака, беше доказано, че натриев ризедронат 35 mg (n=485) веднъж дневно е еквивалентен на натриев ризедронат 5 mg (n=480) дневно в течение на 1 година, при двойно сляпо мултицентрово проучване сред жени след менопауза с остеопороза

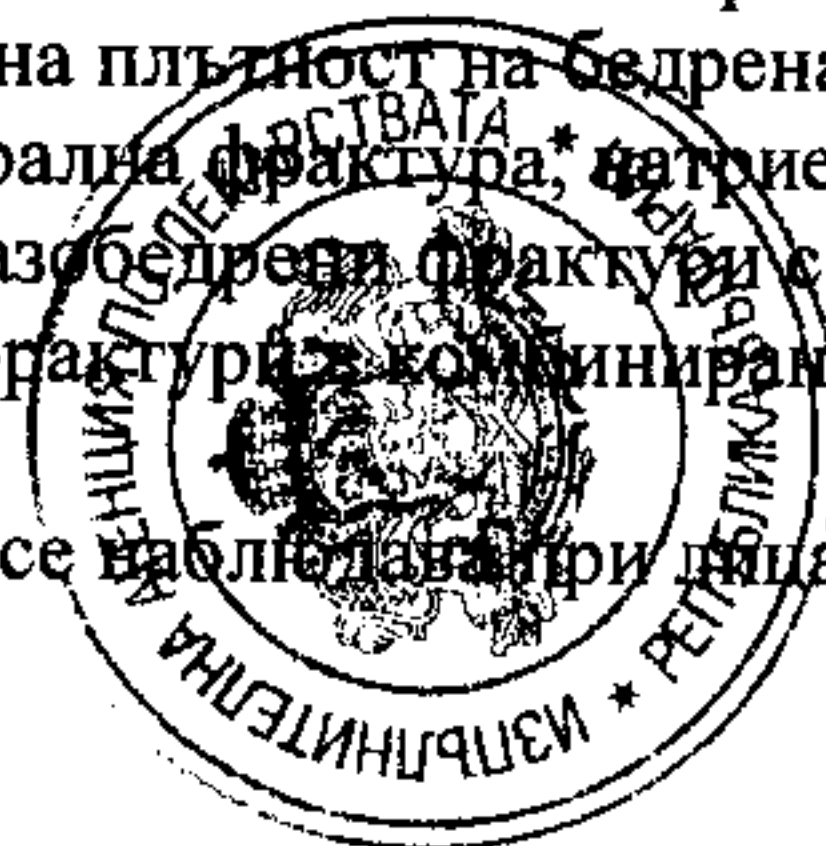
Клиничната програма за натриев ризедрона, приложен веднъж дневно, проучи ефектите на натриев ризедронат върху риска от тазобедрени и вертебрални фрактури и обхващаше жени в ранна и късна менопауза с и без фрактури. Бяха изследвани дневни дози от 2,5 mg и 5 mg и всички групи, включително и контролната, получаваха калций и витамин D (ако първоначалните нива бяха ниски). Абсолютният и относителен риск от нови вертебрални и тазобедрени фрактури бяха оценени посредством анализ на „времето до първото явление“.

- Две плацебо-контролирани проучвания (n=3,661 бяха включени жени след менопауза под 85 години с вертебрални фрактури първоначално. Натриев ризедронат 5 mg дневно, даван в продължение на 3 години, снижи риска от нови вертебрални фрактури в сравнение с контролната група. При жени със съответно поне 2 или най-малко 1 вертебрални фрактури, снижението на относителния риск беше съответно 49% и 41% (честота на нови вертебрални фрактури съответно с risedronate sodium 18,1% и 11,3%, с плацебо 29,0% и 16,3%). Ефектът от лечението се наблюдаваше най-рано в края на първата година от лечението. Ползи бяха демонстрирани също и при жени с множество първоначални фрактури. Натриев ризедронат 5 mg дневно също снижи ежегодното намаляване на ръста в сравнение с контролната група.

- Две допълнителни плацебо-контролирани проучвания включиха жени след менопауза над 70 години с или без първоначални вертебрални фрактури. Бяха включени жени на 70-79 години с T-индекс на костната минерална плътност на бедрената шийка <-3 SD (диапазон на производителя, т.е. -2.5 SD с помощта на NHANES III) и поне един допълнителен рисков фактор. Жени >80 години можеха да бъдат включени въз основа на поне един извънскелетен рисков фактор за тазобедрена фрактура или ниска костна минерална плътност на бедрената шийка. Статистическа значимост на ефективността на ризедронат спрямо плацебо се достига едва, когато двете терапевтични групи на 2,5 mg и 5 mg се обединят. Следващите резултати се основават само на a-posteriori анализ на подгрупите дефинирани по клинична практика и настоящи определения на остеопорозата:

- В подгрупата на пациенти с T-индекс на минерална костна плътност на бедрената шийка <-2.5SD (NHANES III) и поне една първоначална вертебрална фрактура, натриев ризедронат, даван в продължение на 3 години снижи риска от тазобедрени фрактури с 46% в сравнение с контролната група (честота на тазобедрени фрактури в комбинираната група на натриев ризедронат 2,5 и 5 mg 3,8%, плацебо 7,4%);

- Данните сочат, че по-ограничена защита от тази може да се наблюдава при лицата в



много напреднала възраст (>80 години). Това може да се дължи на повишаващото се значение на извънскелетните фактори за тазобедрена фрактура с увеличаване на възрастта. При тези проучвания, информацията анализирана като вторичен резултат показва снижение на риска от нови вертебрални фрактури при пациенти с ниска костна минерална плътност на бедрената шийка без вертебрални фрактури и при пациенти с ниска костна минерална плътност на бедрената шийка с или без вертебрална фрактура.

- Натриев ризедронат 5 mg дневно даван в продължение на 3 години повишава костната минерална плътност в сравнение с контроли в лумбалната област на гръбнака, бедрената шийка, трохантерите и китките и поддържа костната плътност в средната част на стеблото на лъчевата кост.

- Натриев ризедронат 5 mg дневно, е налице бърза обратимост на супресивния ефект на натриев ризедронат върху скоростта на костния обмен.

- Пробите от костна биопсия от жени след менопауза с натриев ризедронат 5 mg дневно в продължение на 2 до 3 години показаха очаквано умерено понижаване в костния обмен. Костта, образувана по време на лечението с натриев ризедронат, беше с нормална ламеларна структура и костна минерализация. Тази информация заедно със снижената честота на свързани с остеопорозата фрактури в прешлените при жени с остеопороза видимо не показва вредни ефекти върху качеството на костите.

- Ендоскопските находки при редица пациенти с голям брой умерени до тежки гастроинтестинални оплаквания както при пациентите на натриев ризедронат, така и при контролните, не дадоха доказателства за свързани с лечението стомашни, дуоденални или езофагеални язви и в двете групи, макар че дуоденит се наблюдаваше рядко в групата на натриев ризедронат.

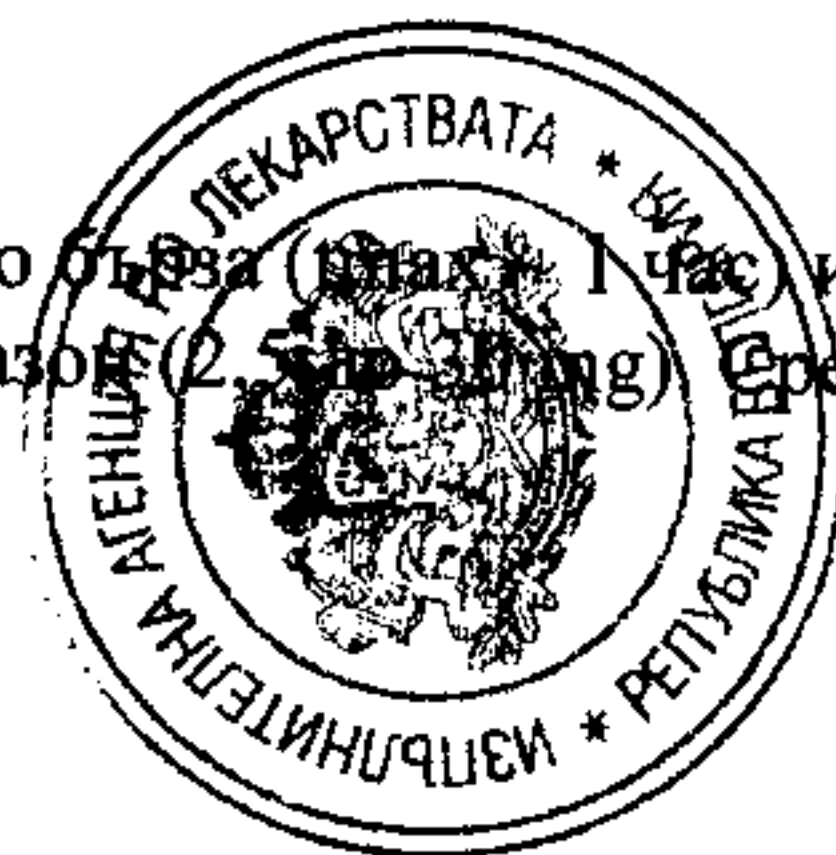
Лечение на остеопороза при мъже

Натриев ризедронат 35 mg веднъж седмично е ефикасен при мъже с остеопороза (възраст 36 до 84 години) при 2 годишно, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване при 284 пациенти (натриев ризедронат 35 mg n = 191). Всички пациенти са получавали калций и витамин D.

Увеличаването на костната минерална плътност се наблюдава по-рано от 6 месеца от началото на лечението. Натриев ризедронат 35mg веднъж седмично увеличава костно минерална плътност на лумбалните прешлени, в областта на поясните прешлени, бедрената шийка, трохантерите и китката и предотврати загубата на костно вещество от тялото на лъчевата кост, в сравнение с контролната група след 2 години от лечението. Ефектът на увеличаване на костната маса при лечение с натриев ризедронат зависи от храната и фамилността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Абсорбцията след перорална доза е относително бърза (вряха * 1 час) и е независима от дозата в рамките на изследвания дозов диапазон (2, 5 до 30 mg) в средната



перорална бионаличност на таблетките е 0,63% и се понижава, когато натриев ризедронат се приема с храна. Бионаличността е сходна при мъже и жени.

Разпределение: Средният стабилен обем на разпределение при хора е 6,3 l/kg. Свързването с плазмените протеини е около 24%.

Метаболизъм: Няма данни за системен метаболизъм на натриев ризедронат.

Елиминиране: Приблизително половината от абсорбираната доза се екскретира в урината в рамките на 24 часа, и 85% от интравенозната доза се открива в урината да 28 дни.

Средният бъбречен клирънс е 105 ml/min и средният общ клирънс е 122 ml/min, като разликата вероятно се дължи на клирънс вследствие абсорбция в костите. Бъбречният клирънс е независим от концентрацията, и съществува линейна зависимост между бъбречния клирънс и креатининовия клирънс. Неабсорбираният лекарствен продукт се елиминира непроменен в изпражненията. След интравенозно приложение, кривата концентрация-време показва три елиминационни фази с краен полуживот от 480 часа.

Специални популации:

Лица в напреднала възраст: не се налага корекция на дозата.

Употребяващи ацетилсалицилова киселина/НСПВС: Сред редовните потребители на ацетилсалицилова киселина или НСПВС (3 или повече дни седмично), честотата на горни стомашно-чревни нежелани реакции при пациентите с натриев ризедронат, пациенти беше сходна с тази при контролните пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на токсикологични изследвания при плъхове и кучета, бяха наблюдавани дозозависими чернодробни токсични ефекти на натриев ризедронат, предимно под формата на ензимни повишения при хистологичните промени у плъхове. Клиничната значимост на тези наблюдения е неизвестна. При перорални дози от 20 mg/kg дневно и 8 mg/kg дневно съответно при плъхове и кучета, се прояви тестикларна токсичност. Често при гризачи се наблюдаваха дозозависими случаи на възпаления на горните дихателни пътища. Подобни ефекти са отбелязани и при други бисфосфонати. При дългосрочни изследвания върху гризачи, бяха наблюдавани също явления от страна на долните отдели на дихателната система, въпреки че клиничното значение на тези находки е неясно. По време на изследвания на репродуктивната токсичност при експозиция близка до клиничната, бяха наблюдавани промени в осификацията на гръдната кост и/или черепа у фетуси на третирани плъхове, а при бременни женски оставени да родят беше наблюдавана хипокалциемия и повишена смъртност. При дози от 3,2 mg/kg дневно при плъхове и 10 mg/kg дневно при зайци няма данни за тератогенност, въпреки че наличните данни са от малък брой зайци. Токсичните прояви при бременните животни не позволиха изследванията с по-високи дози.. Изследванията върху генотоксичността и карциногенезата, не показват специална опасност при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества



Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза,
Кросповидон А и
Магнезиев стеарат.

Филм-покритие:

Хипромелоза
Макрогол 400
Хипролоза
Макрогол 8000
Силиконов диоксид
Жълт железен оксид(E 172)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не налага специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни блистери от PVC/алуминиево фолио в картонена кутия.
Блистерите са в опаковки съдържащи 4 или 12 филмирани таблетки в картонена кутия.
Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.
Специални изисквания за изхвърляне
Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main – Германия

8. Номер на разрешението за употреба **20030489**

9. Дата на първото разрешаване/ подновяване на разрешението за употреба **09. 07. 03**

10. Дата на актуализация на текста – ноември 2008

