

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монтелекс 10 mg филмирани таблетки
Montelex 10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100162
Разрешение №	П - 8092 / 10.03.2010
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), еквивалентен на 10 mg монтелукаст (*montelukast*).

Помощни вещества: 84,7 mg лактоза в таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бежови, квадратни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с обозначение „10” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монтелукаст е показан при лечение на астма като допълнителна терапия при пациенти с лека до умерена персистираща астма, при които не е постигнат достатъчен контрол с инхалаторни кортикостероиди и при които кратко действащите β -агонисти, прилагани “при необходимост” не осигуряват достатъчен контрол на астмата. При пациентите с астма, на които монтелукаст е показан за лечение на астма, лекарственият продукт може да осигури облекчаване на симптомите на сезонен алергичен ринит.

Монтелукаст е показан също при профилактика на астма, при която преобладаващият компонент е бронхоконстрикция при физическо натоварване.

Монтелукаст е показан за възрастни и юноши над 15 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При възрастни и юноши над 15 години с астма или с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит, дозировката е една таблетка от 10 mg дневно, приета вечер.

Начин на приложение

За перорална употреба.

Общи препоръки

Терапевтичният ефект на монтелукаст върху параметрите за контрол на астмата се използва в рамките на един ден. Монтелукаст може да се приема с или без храна. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължават да приемат монтелукаст, дори ако тяхната астма е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата. Монтелукаст не трябва да се използва едновременно с други продукти, съдържащи същото активно вещество.



Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност или с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Няма данни за приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

Терапия с монтелукаст във връзка с други лечения на астма.

Монтелукаст може да се прилага като допълнение към съществуващ режим на лечение на пациента.

Инхалаторни кортикостероиди

Лечението с монтелукаст може да се прилага като допълваща терапия при пациенти, когато клиничният контрол не е адекватен след приложение на инхалаторни кортикостероиди и бързо действащи бета-агонисти, използвани "при нужда". Монтелукаст не трябва да замества приложението на инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Монтелукаст не трябва да се използва при лица под 15 години, поради високата концентрация на активно вещество.

Предлагат се други лекарствени форми с концентрации на активното вещество, подходящи за малки деца.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

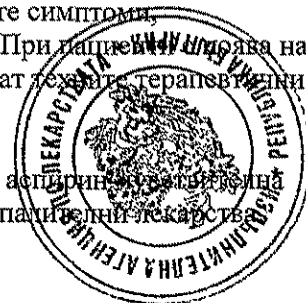
Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на астматични пристъпи и да имат на разположение своето обичайно животоспасяващо лекарство, използвано за тази цел. В случай на пристъп, трябва да се използват бързо действащи инхалаторни β -агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото може по-рано, ако имат нужда от повече инхалации с бързо действащ β -агонист от обикновено.

Монтелукаст не трябва да замества инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да демонстрират, че дозата на пероралните кортикостероиди може да се намали, когато се приемат едновременно с монтелукаст.

В редки случаи при пациенти на лечение с антиастматични средства, включително монтелукаст, може да настъпи системна еозинофилия, понякога изявяваща се с клинични прояви на васкулит, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss – състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Обикновено, но не винаги, тези състояния се свързват с намаляване или прекъсване на перорална терапия с кортикостероиди. Вероятността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с възникването на синдрома на Churg-Strauss не може нито да бъде изключена, нито доказана. Лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения, свързани със сърцето, и/или невропатия при пациентите. При наличие на тези симптоми трябва да бъде направена преоценка и да се преразгледат текущите терапевтични схеми.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта на пациентите с аспирин-чувствителна астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.



Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени форми на непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) за монтелукаст намалява приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, трябва да се внимава, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4 като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е силен инхибитор на CYP 2C8. Данни от клинични изпитвания за специфични лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представител на лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP 2C8) показват обаче, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Поради това не се допуска, че монтелукаст променя значително метаболизма на лекарствени продукти, метаболизиращи се от този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани обичайно за профилактиката или хроничното лечение на астма. В клинични изпитвания за специфични лекарствени взаимодействия препоръчаната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Проучвания при животни не показват вредни ефекти във връзка с въздействието върху бременността или ембрионалното/феталното развитие.

Ограничените данни от наличната база данни за опита от приложение по време на бременност не предполагат причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформации (напр. дефекти на крайниците), които са съобщавани рядко в условия на постмаркетингова употреба по света.

Монтелукаст може да бъде използван по време на бременност, само в случай на категорична необходимост.

Употреба по време на кърмене

Проучвания при плъхове показват, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко.

Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки, само в случай на категорична необходимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква монтелукаст да повлиява способността на пациентите да шофират автомобили или да работят с машини. Въпреки това, в много редки случаи, отделни индивиди са съобщавали за поява на сънливост или световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични проучвания както следва:



- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти и юноши на 15 и повече години с астма.
- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 400 възрастни пациенти и юноши на 15 и повече години със сезонен алергичен ринит.
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст с астма.

Следните лекарство-свързани нежелани реакции при клинични проучвания са докладвани често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при пациенти с астма, лекувани с монтелукаст с по-голяма честота отколкото при пациентите лекувани с плацебо:

Класификация според MedDRA	Възрастни пациенти и юноши на и над 15 години (две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст (едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка	

При продължително лечение, при клинични проучвания с ограничен брой пациенти за период до 2 години за възрастни и за период до 6 месеца за педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст, профилът на безопасност не се променя.

Следните нежелани реакции са докладвани при постмаркетинговата употреба:

Нарушения на кръвта и лимфната система
повишена склонност към кървене

Нарушения на имунната система
реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, еозинофилна инфилтрация на черния дроб

Психични нарушения
патологични сънища, включително кошмари, халюцинации, психомоторна хиперактивност (в т.ч. раздразнителност, безпокойство, възбуда, включително агресивно поведение и тремор), депресия, безсъние.

Нарушения на нервната система
замаяност, сънливост, парестезия/хипоестезия, припадъци

Сърдечни нарушения
палпитации

Стомашно-чревни нарушения
диария, сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане

Хепатобилниарни нарушения
увеличени нива на серумните трансминази (АЛТ, АСАТ), холестатичен хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
ангиоедем, кръвонасядане, уртикария, сърбеж, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
артралгия, миалгия, мускулни крампи



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
астения/умора, неразположение, оток.

Има съобщения за много редки (<1/10 000) случаи на синдрома на Churg-Strauss (CSS), по време на лечение с монтелукаст при пациенти с астма(вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране на монтелукаст. При проучвания на хронична астма, монтелукаст е прилаган на възрастни пациенти в дози до 200 mg/дневно в продължение на 22 седмици, а при краткосрочни проучвания – до 900 mg/дневно за приблизително една седмица, без поява на клинично значими нежелани лекарствени реакции.

Докладвани са съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговата употреба и клинични проучвания с монтелукаст. Те включват доклади за възрастни и деца с дози до 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42-месечно дете). Наблюдаваните клинични и лабораторни находки са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. В повечето от съобщенията за предозиране не е имало нежелани лекарствени реакции. Най-често срещаните нежелани реакции са в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и включват болка в корема, сомнолентност, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

Не е известно дали монтелукаст се диализира чрез перитонеална или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

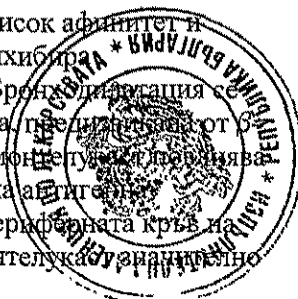
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарствени продукти за системно приложение при обструктивни заболявания на дихателните пътища, Антагонисти на левкотриеновия рецептор АТС код: R03D C03.

Цистеиниллевкотриените (LTC₄, LTD₄, LTE₄) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни проастматични медиатори се свързват с цистеиниллевкотриенови (CysLT) рецептори. Тип 1 CysLT (CysLT₁) рецепторът се намира във въздухоносните пътища на човека (включително гладкомускулни клетки и макрофаги във въздухоносните пътища) и в други проинфламаторни клетки (включително еозинофили и определени миелоидни стволови клетки).

Цистеиниллевкотриените са свързани с патофизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма медираните от левкотриени ефекти се включват редица реакции на въздухоносните пътища, като бронхоконстрикция, слузна секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане. При алергичния ринит, цистеиниллевкотриените се освобождават от носната лигавица след контакт с алерген, по време както на раннофазовите, така и на къснофазовите реакции, и са свързани със симптомите на алергичния ринит. Демонстрирано е увеличено съпротивление на носните пътища и симптомите на носна обструкция при интраназална провокация с цистеиниллевкотриени.

Монтелукаст е активно вещество за перорален прием, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT₁ рецептора. В клинични изпитвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD₄ при дози от 5 mg. Бронходилатацията наблюдава в рамките на два часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от агонисти е адитивна към тази предизвикана от монтелукаст. Лечението с монтелукаст намалява както ранната, така и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължаща се на алергична провокация. Монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв на възрастни и педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с монтелукаст намалява



намалява еозинофилите във въздухоносните пътища (измерено в храчката) и в периферната кръв, като подобрява клиничния контрол на астмата.

В проучвания при възрастни пациенти монтелукаст 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрение на сутрешния ФЕО₁ (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходното ниво), АМ пиковата скорост на експираторния дебит (24,5 L/min спрямо 3,3 L/min промяна от изходното ниво) и значително намаляване на общата употреба на бета-агонисти (-26,1% спрямо 4,6% промяна от изходното ниво). Стойностите на подобрение на дневните и нощните симптоми на астма, съобщавани от пациентите, са в значителна степен по-големи в сравнение с плацебо.

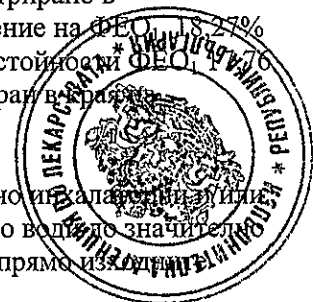
Проучванията при възрастни пациенти демонстрират способността на монтелукаст да допълни за клиничния ефект на инхалаторните кортикостероиди (промяна в проценти от изходното ниво за инхалаторен беклометазон в комбинация с монтелукаст спрямо беклометазон, съответно ФЕО₁ : 5,43% спрямо 1,04%; употреба на бета-агонисти: -8,70% спрямо 2,64%). В сравнение с инхалаторен беклометазон (200 µg два пъти дневно със спейсър) монтелукаст показва по-бърз начален отговор, но в хода на 12-седмичното проучване беклометазон е постигнал по-висок среден терапевтичен ефект (промяна в проценти от изходното ниво за монтелукаст спрямо беклометазон, съответно за ФЕО₁: 7,49% спрямо 13,3%, употреба на бета-агонисти: -28,2% спрямо -43,89%). Въпреки това, в сравнение с беклометазон, висок процент от пациентите, лекувани с монтелукаст са постигнали сходен клиничен отговор (например, 50% от пациентите, лекувани с беклометазон са постигнали подобрение на ФЕО₁ от около 11% или повече спрямо изходното ниво, докато приблизително 42% от пациентите, лекувани с монтелукаст са постигнали същия отговор).

Проведено е клинично проучване за оценка на монтелукаст като симптоматично лечение на сезонен алергичен ринит при възрастни пациенти с астма на възраст на и над 15 години с придружаващ сезонен алергичен ринит. В това проучване монтелукаст 10 mg таблетки, прилаган веднъж дневно, е показал статистически значимо подобрение по скалата за оценка на дневни симптоми на ринита, в сравнение с плацебо. Оценката по скалата за оценка на дневни симптоми на ринит е осреднен резултат между оценката Дневни назални симптоми (осреднена стойност между резултатите за назална конгестия, ринорея, кихане, сърбеж в носа) и оценката Нощни назални симптоми (осреднена стойност между резултатите за назална конгестия при събуждане, трудности при заспиване и нощни събуждания). Комплексните оценки на алергичния ринит от страна на пациенти и лекари са били значително подобрени в сравнение с плацебо. Оценяването на ефикасността при астма не е била първична крайна точка на това проучване.

В 8-седмично проучване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО₁ 8,71% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; АМ PEF 27,9L/min спрямо 17,8 L/min промяна от изходните стойности) и намалява нуждата от използване на бета-агонисти „при нужда“ (-11,7% спрямо + 8,2% промяна от изходните стойности).

Значително намаление на индуцираната от физически усилия бронхоконстрикция (ЕІВ) е демонстрирана при 12-седмично проучване при възрастни (максимално понижаване на ФЕО₁ 22,33% за монтелукаст спрямо 32,40 за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5% от изходните стойности ФЕО₁ 44,22 минути спрямо 60,64 минути). Този ефект е поддържан през 12-седмични период на проучването. Намалението на ЕІВ също е демонстрирано в краткосрочно проучване при педиатрични пациенти (максимално понижаване на ФЕО₁ 27% спрямо 26,11%; време за възстановяване до ниво около 5% от изходните стойности ФЕО₁ 27,98 минути). Ефектът на двете проучвания е демонстриран в краткосрочен интервала на дозиране веднъж дневно.

При пациенти с астма, провокирана от аспиринов, получаващи едновременно инхалаторни или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, сравнено с плацебо води до значително подобрение в контрола на астмата (ФЕО₁ 8,55% срещу -1,74% промяна спрямо изходните стойности).



стойности и понижение в общата употреба на бета-агонисти -27,78% срещу 2,09% спрямо изходните стойности)

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) за филмираните таблетки от 10 mg се достига за три часа (T_{max}) след приложение на гладно при възрастни. Средната бионаличност е 64%. Бионаличността и C_{max} не се повлияват от прием на стандартизирана порция храна. Безопасността и ефикасността са демонстрирани при клинични проучвания, при които 10 mg филмирани таблетки са прилагани независимо от времето на прием на храна.

С таблетките за дъвчене от 5 mg, C_{max} се достига два часа след приложение при възрастни на гладно. Средната бионаличност е 73% и се намалява до 63% след прием на стандартизирана порция храна.

Разпределение

Монтелукаст се свързва в повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение на монтелукаст при равновесно състояние е средно 8-11 литра. Проучвания при плъхове с радиоактивно белязан монтелукаст показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиоактивно белязан материал 24 часа след дозата са минимални във всички останали тъкани.

Метаболизиране

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В проучвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст са неизмерими при равновесно състояние при възрастни и деца.

In vitro проучвания, при които са използвани човешки чернодробни микросоми, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Базирайки се на повтарящите *in vitro* резултати при човешки чернодробни микросоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите на монтелукаст към терапевтичния ефект е минимален.

Елиминирање

При здрави възрастни плазменният клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиоактивно белязан монтелукаст, 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и <0,2% в урината. Този факт, заедно с определената за монтелукаст бионаличност, показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително от жлъчката.

Специални групи пациенти

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти в старческа възраст или с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани проучвания при пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират чрез жлъчката, не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клинични данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (резултат по Child-Pugh >9).

При високи дози монтелукаст (20 и 60 пъти над препоръчаната доза при възрастни) наблюдава намаление в плазмените концентрации на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при препоръчителната доза от 10 mg веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност



В проучвания при животни за токсичността на лекарствения продукт са наблюдавани минимални промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които са преходни. Проявите на токсичност при животни са увеличаване на отделянето на слюнка, гастроинтестинални симптоми, редки изпращения и електролитен дисбаланс. Тези симптоми са наблюдавани при дози със 17 пъти по-висока системна експозиция отколкото при клиничната доза. При маймуни, нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (>232 пъти по-голяма системна експозиция от клиничната доза).

При проучвания при животни, монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при системна експозиция, надхвърляща клиничната системна експозиция с повече от 24 пъти. В проучване на фертилитета на женски плъхове е наблюдавано леко намаляване на теглото на потомството при доза 200 mg/kg/дневно (>69 пъти клиничната системна експозиция). В проучвания при зайци е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение с животните в контролната група при системна експозиция >24 пъти над клиничната системна експозиция, наблюдавана при клиничната доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Смърт не настъпва при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5000 mg/kg при мишки и плъхове (15 000 mg/m² и 30 000 mg/m² при мишки и плъхове, респективно), максимално изпитана доза. Тази доза е еквивалента на 25 000 пъти препоръчаната дневна доза при възрастни (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200 пъти над системната експозиция).

Монтелукаст не е мутагенен в *in vitro* и *in vivo* изпитванията, нито туморогенен при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина

Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза тип EF
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Обвивка

Хипромелоза 6 cps
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

6.5 Данни за опаковката

Опаковани в
ОРА/алуминуй/PVC/алуминиеви блистери:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140, 200 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати за продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожат в съответствие с местните законови изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2009

