

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ
Кратка характеристика на продукта - търговско наименование
Към Рег. № 20110581
Разрешение № B61M7MP-57930
Състояние № 21-02-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОЛТЕРОДИН АКОРД 2 mg филмирани таблетки
TOLTERODINE ACCORD 2 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа толтеродинов тартарат (*tolterodine tartrate*) 2 mg, еквивалентен на 1,37 mg толтеродин (*tolterodine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

От бяла до почти бяла, кръгла, приблизително 6,35 mm в диаметър, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, гравирани с надпис S042 от едната страна и гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на императивна инконтиненция и/или често уриниране и императивни позиви за уриниране, които могат да се появят при пациенти със синдром на хиперактивен пикочен мехур.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст):

Препоръчителната доза е 2 mg два пъти дневно с изключение на пациенти с увредена чернодробна функция или тежко увреждане на бъбречните функции ($GFR \leq 30$ ml/min), за които препоръчителната доза е 1 mg два пъти дневно (вижте точка 4.4). В случай на обезпокоителни нежелани реакции, дозата може да бъде намалена от 2 mg на 1 mg два пъти дневно.

Ефектът от лечението трябва да бъде преразгледан след 2-3 месеца (вижте точка 5.1).



Педиатрична популация:

Ефикасността на Толтеродин Акорд филмирани таблетки при деца не е доказана (вижте точка 5.1). Поради тази причина Толтеродин Акорд филмирани таблетки не се препоръчват за употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Толтеродин е противопоказан при пациенти, страдащи от:

- Ретенция на урина
- Неконтролирана тесногълна глаукома
- Миастения гравис
- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежък улцерозен колит
- Токсичен мегаколон

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Толтеродин трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти, страдащи от:

- значителна обструкция на изходния канал на пикочния мехур с риск от задържане на урината;
- обструктивни гастроинтестинални заболявания, напр. пилорна стеноза;
- бъбречно увреждане (вижте точка 4.2);
- чернодробно заболяване (вижте точки 4.2 и 5.2);
- вегетативна невропатия;
- хиатална херния;
- риск от забавена гастроинтестинална перисталтика.

Многократният перорален прием на обща дневна доза от 4 mg (терапевтична доза) и 8 mg (супратерапевтична) толтеродин с незабавно освобождаване води до удължаване на QTc - интервала (вижте точка 5.1).

Клиничното значение на тези данни не е ясно и ще зависи от индивидуалните за пациента рискови фактори и показаната чувствителност. Толтеродин трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT-интервала, включително:

- вродено или документирано придобито QT удължаване
- електролитни нарушения като хипокалемия, хипомагниемия и хипокалциемия
- брадикардия
- свързани предшествващи сърдечни заболявания (напр. кардиомиопатия, миокардна исхемия, аритмия, конгестивна сърдечна недостатъчност)



- едновременно приложение на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала, включително клас IA (напр. хинидин, прокаинамид) и клас III (напр. амиодарон, соталол) антиаритмични лекарства.

Това важи особено, когато се приемат мощни CYP3A4 инхибитори (вижте точка 5.1). Съпътстващото лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва (вижте точка 4.5).

Ретенция на урина

Както при всички видове лечение на симптоми на спешни позиви за уриниране и императивна инконтиненция, преди лечението трябва да се разгледа възможността за органични причини за позивите за уриниране и честото уриниране.

Информация за помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка. Пациентите на диета с нисък прием на натрий може да бъдат информирани, че лекарственият продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващото системно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 като макролидни антибиотици (напр. еритромицин и кларитромицин), противогъбични агенти (напр. кетоконазол и итраконазол) и антипротеази не се препоръчва, поради повишаване на плазмените концентрации на толтеродин при пациенти с лош CYP2D6 метаболизъм, поради риск от предозиране, произтичащ от този факт (вижте точка 4.4).

Съпътстващото лечение с други лекарствени продукти, които притежават мощни антимускаринови свойства, може да доведе до по-изразен терапевтичен ефект и странични ефекти на толтеродин. Обратно, терапевтичният ефект на толтеродин може да бъде намален при едновременно приложение на агонисти на мускариновите холинергични рецептори.

Ефектът на прокинетици, като метоклопрамид и цизаприд, може да бъде намален от толтеродин.

Едновременното лечение с флуоксетин (мощен инхибитор на CYP2D6) не води до клинично значимо взаимодействие, тъй като толтеродин и неговият CYP2D6-зависим метаболит, 5-хидроксиметил толтеродин, имат еднакво по сила действие.

Проучвания за лекарствени взаимодействия не са показали взаимодействия с варфарин или комбинирани перорални контрацептиви (етинилестрадиол/левоноргестрел).

Едно клинично проучване показва, че толтеродин не е метаболитен инхибитор на CYP2D6, 2C19, 3A4 или 1A2. Следователно не се очаква повишение на плазмените



концентрации на лекарства, метаболизиращи се от тези изоензимни при едновременно приложение с толтеродин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсва адекватна информация за употребата на толтеродин при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3) Потенциалният риск при човека е неизвестен. Следователно употребата на Толтеродин Акорд филмирани таблетки по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

Няма налични данни за екскрецията на толтеродин в майчиното мляко. Толтеродин трябва да бъде избягван в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като това лекарство може да причини нарушения на акомодацията и да промени времето за реакция, способността за шофиране и работа с машини може да бъде негативно повлияна.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Предвид фармакологичния ефект на толтеродин, той може да причини леки до умерени антимускаринови ефекти като сухота в устата, диспепсия и сухота в очите.

Таблицата по-долу показва данните, получени за толтеродин при клинични изпитвания и постмаркетингов опит. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е била сухота в устата, появила се при 35 % от пациентите, лекувани с толтеродин филмирани таблетки и при 10 % от получилите плацебо пациенти. Също така главоболия са били съобщавани много често и са се появили при 10.1% от пациентите лекувани с толтеродин филмирани таблетки и при 7.4% от получилите плацебо пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, изброени в таблицата по-долу, са представени по системно-органични класове (СОК) и категории по честота, дефинирани при използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), много редки ($<1/10000$) или неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите реакции са групирани по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести (1/100 до $< 1/10$)	Нечести (1/1000 до $< 1/100$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Бронхит		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, неуточнена	Анафилактоидни реакции
Психични нарушения			Нервност	Обърканост, халюцинации, дезориентация
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване, сомнолентност, парестезия	Увреждане на паметта	
Нарушения на очите		Сухота в очите, нарушено зрение, вкл. нарушена акомодация		
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж		
Сърдечни нарушения		Сърцебиене	Тахикардия, сърдечна недостатъчност, аритмия	
Съдови нарушения				Зачервяване
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Диспепсия, запек, болки в корема, флатуленция, повръщане, диария	Гастроэзофагеален рефлукс	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Суха кожа		Ангиодем
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия, задържане на урина		



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Уморяемост, болки в гръдния кош, периферен едем		
Изследвания		Увеличено тегло		

Случаи на влошаване на симптомите на деменция (напр. объркване, дезориентация, делюзия) са били съобщавани след като лечението с толтеродин е започнало при пациенти, които приемат холинестеразни инхибитори за лечение на деменция.

Педиатрична популация

В две педиатрични рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания във фаза III, с продължителност 12 седмици, в които са набрани 710 педиатрични пациента, делът на пациентите с уринарни инфекции, диария и необичайно поведение е бил по-висок при пациентите третирани с толтеродин, отколкото с плацебо (инфекции на пикочните пътища: толтеродин 6,8 %, плацебо 3,6 %; диария: толтеродин 3,3 %, плацебо 0,9%; необичайно поведение: толтеродин 1,6 %, плацебо 0,4 %). (Вижте точка 5.1)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Най-високата еднократна доза толтеродин L-тарtrat, давана на доброволци, е 12,8 mg. Най-тежките наблюдавани нежелани реакции са били нарушения на акомодацията и затруднено уриниране.

В случай на предозиране с толтеродин се прилага стомашна промивка и активен въглен.

Лечението на симптомите е следното:



- Тежки централни антихолинергични ефекти (напр. халюцинации, силна възбуда): лечение с физостигмин
- Продължителна възбуда или спазми: лечение с бензодиазепини
- Дихателна недостатъчност: приложете командно дишане
- Тахикардия: лечение с бета-блокери
- Задръжка на урина: приложете катетеризация
- Мидриаза: приложете пилокарпин очни капки и/или поставете пациента в тъмна стая

Увеличаване на QT-интервала е наблюдавано при обща дневна доза от 8 mg толтеродин с незабавно освобождаване (два пъти препоръчаната дневна доза с незабавно освобождаване и еквивалентна на три пъти максимална експозиция на лекарствена форма капсули удължено освобождаване) прилагана в продължение на четири дни. В случай на предозиране с толтеродин, трябва да бъдат предприети стандартни поддържащи мерки за овладяване на удължаването QT-интервала .

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Уроантиспастични средства, АТС код: G04B D07

Механизъм на действие

Толтеродин е *in vivo* конкурентен специфичен антагонист на мускариновите рецептори с избирателно действие върху пикочния мехур в сравнение със слончените жлези.

Фармакодинамични ефекти

Един от метаболитите на толтеродин (5-хидроксиметилово производно) проявява фармакологичен профил, сходен с този на изходното съединение. При силни метаболитизатори, този метаболит значително допринася за терапевтичния ефект (вижте 5.2).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефект от лечението може да се очаква в рамките на четири седмици.

Ефект от лечение с толтеродин 2 mg 2 пъти дневно след съответно 4 и 12 седмици в сравнение с плацебо (сборни данни). Абсолютна промяна и процентна промяна спрямо изходните данни.

Показател	4-седмични проучвания	12-седмични проучвания
-----------	-----------------------	------------------------



	Толтеродин 2 mg два пъти дневно	Плацебо	Статистическа значимост спрямо плацебо	Толтеродин 2 mg b.i.d.	Плацебо	Статистическа значимост спрямо плацебо
Брой уринирания за 24 часа	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Брой епизоди на инконтиненция за 24 часа	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Среден обем отделен при уриниране (ml)	25 (+17%) n=385	12 (+8%) n=185	***	35 (+22%) n=354	10 (+6%) n=176	***
Брой пациенти с никакви или минимални проблеми с пикочния мехур след лечение (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s.=не е значима; *= $p \leq 0,05$; **= $p \leq 0,01$; ***= $p \leq 0,001$

Ефектът на толтеродин е оценен при пациенти, изследвани с уродинамични тестове в началото на проучването, и в зависимост от уродинамичния резултат са разпределени в уродинамично позитивна (моторни позиви) или уродинамично негативна (сензорни позиви) група. Във всяка група пациентите бяха рандомизирани да получават или толтеродин или плацебо. Проучването не предостави убедително доказателство, че толтеродин има ефекти спрямо плацебо при пациенти със сензорни позиви.

Клиничните ефекти на толтеродин върху QT-интервала са били изследвани в множество клинични проучвания. Информацията от клиничните проучвания се базира на ЕКГ, получени при над 600 лекувани пациенти и включва лица в напреднала възраст и такива с предшестващи сърдечносъдови заболявания. Промените в QT-интервала не показват статистически значима разлика между терапевтичните и плацебо групи.

Ефектът на толтеродин върху QT-удължаването е изследван допълнително при 48 здрави доброволци от мъжки и женски пол на възраст между 18 и 55 години. На участниците са приложени 2 mg два пъти дневно и 4 mg два пъти дневно толтеродин като лекарствена форма с незабавно освобождаване. Резултатите (коригирани по Fridericia) при максимална концентрация на толтеродин (1 час) показват средно увеличение на QTc-интервала от 5.0 и 11.8 msec за дози толтеродин 2 mg два пъти дневно и 4 mg два пъти дневно, съответно, и 19.8 msec за моксифлоксацин (100 mg), който е използван като активен вътрешен контрол. Един



фармакокинетичен/фармакодинамичен модел оценява, че увеличенията на QTc интервала при бавните метаболизатори (липсва CYP2D6), лекувани с толтеродин 2 mg два пъти дневно, са сравними с тези, наблюдавани при бързите метаболизатори, получаващи 4 mg два пъти дневно И при двете дози толтеродин, нито един индивид, независимо от неговия метаболитен профил, не е надхвърлил 500 msec за абсолютния QTcF или 60 msec за промяната от началното състояние, които се приемат за прагови в конкретния случай. Дозата от 4 mg два пъти дневно съответства на максималната експозиция (C_{max}) на три пъти експозицията, която се получава при най-високата терапевтична доза на капсулите толтеродин SR.

Педиатрична популация

Ефикасността сред педиатричното население не е доказана. Проведени са две педиатрични рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания в продължение на 12 седмици, използващи толтеродин капсули с удължено освобождаване. Изследвани са общо 710 педиатрични пациенти (486 на толтеродин и 224 на плацебо), на възраст 5-10 години с често уриниране и императивна уринарна инконтиненция. Не е наблюдавана значима разлика между двете групи пациенти в нито една от проучванията по отношение на промяна спрямо изходното ниво в общия брой епизоди на инконтиненция /седмица. (Вижте точка 4.8)

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични характеристики, специфични за тази лекарствена форма:

Толтеродин се абсорбира бързо. Както толтеродин, така и неговият 5-хидроксиметил метаболит, достигат максимални серумни концентрации 1-3 часа след приема. Времето на полуелиминиране на толтеродин, приложен под формата таблетка, е 2-3 часа при бързи и около 10 часа при бавни метаболизатори (с дефицит на CYP2D6). Равновесни плазмени концентрации се достигат в рамките на два дни след прилагане на таблетките. Храната не повлиява експозицията на несвързания толтеродин и активния 5-хидрометил метаболит при бързи метаболизатори, въпреки че концентрациите на толтеродин нарастват при прием на храна. Клинично значими промени не се очакват при бавни метаболизатори.

Абсорбция

След перорално приложение толтеродин се подлага на катализиран от CYP2D6 метаболизъм при първо преминаване през черния дроб, което води до образуването на 5-хидроксиметил производно, главен метаболит с еквивалентно фармакологично действие.

Абсолютната бионаличност на толтеродин е 17 % при бързи метаболизатори (мнозинството от пациентите) и съответно 65 % при бавни метаболизатори (CYP2D6 дефицит).

Разпределение



Толтеродин и активния 5-хидромекситил метаболит се свързват главно с орозомукоид. Несвързаните фракции са съответно 3.7 % и 36 %. Обемът на разпределение на толтеродин е 113 литра.

Елиминиране

След перорален прием толтеродин се метаболизира екстензивно в черния дроб. Основният метаболитен път се медира от полиморфния ензим CYP2D6 и води до образуване на 5-хидроксиметил метаболит. По-нататъшния метаболизъм води до образуване на 5-карбоксилна киселина и N-деалкилирани метаболити на 5-карбоксилната киселина, които съставляват съответно 51 % и 29 % от метаболитите, които се откриват в урината. Една подгрупа (около 7 %) от населението е лишена от CYP2D6 активност. Идентифицираният път на метаболизъм при тези лица (бавни метаболитизатори) е деалкилиране посредством CYP3A4 ензим до N-деалкилиран толтеродин, който няма принос към клиничния ефект. Останалата част от населението се определя като бързи метаболитизатори. Системният клирънс на толтеродин при бързи метаболитизатори е около 30 L/h. При бавните метаболитизатори намаленият клирънс води до значимо по-високи концентрации на толтеродин (около 7-пъти), а концентрациите на 5-хидромекситил метаболита са пренебрежимо ниски.

5-хидромекситил метаболитът е фармакологично активен и има еднаква сила на действие с толтеродин. Поради разликите в параметрите на толтеродин и 5-хидромекситил метаболита, експозицията (AUC) на несвързания толтеродин при бавни метаболитизатори е сходна с общата експозиция на несвързан толтеродин и 5-хидромекситил метаболита при пациенти с налична CYP2D6 активност, които са на еднакъв режим на дозиране. Безопасността, поносимостта и клиничният отговор са сходни, независимо от фенотипа.

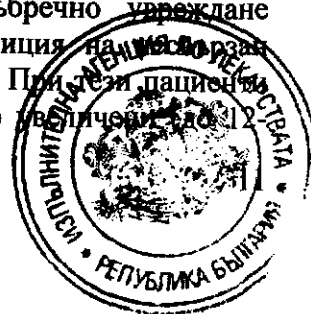
Екскрецията на радиоактивност след приложение на [¹⁴C]-толтеродин е около 77% в урината и 17% в изпражненията. По-малко от 1% от дозата се открива като непроменено лекарство и около 4 % - като 5-хидромекситил метаболит. Карбоксилираният метаболит и съответният деалкилиран метаболит представляват съответно около 51% и 29% от обема на находката в урината.

Фармакокинетиката е линейна в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Чернодробно увреждане

Нарушена чернодробна функция: при лица с чернодробна цироза е установена около два пъти по-висока експозиция на несвързан толтеродин и съответно - 5-хидромекситил метаболит (вижте точки 4.2 и 4.4).

Нарушена бъбречна функция: При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $GFR \leq 30$ ml/min), средната експозиция на несвързан толтеродин и неговия 5- хидромекситил метаболит се удвоява. При тези пациенти плазмените концентрации на други метаболити са подчертано



пъти). Клиничното значение на повишената експозиция на тези метаболити е неизвестно. Липсват данни при леки и умерени бъбречни нарушения (вижте точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

Експозицията на активната част на mg доза е подобна при възрастни и юноши. Средната експозиция на активната част на mg доза е приблизително два пъти по-висока при деца между 5-10 години в сравнение с тази при възрастни (вижте точки 4.2 и 5.1).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните проучвания за токсичност, генотоксичност, карциногенност и безопасност не са показали клинично-значими ефекти, освен тези, свързани с фармакологичното действие на лекарството.

Репродуктивни проучвания са проведени върху мишки и зайци.

Не е бил отчетен ефект на толтеродин върху фертилитета или репродуктивната функция на мишки. Смърт и малформации на ембриона, причинени от толтеродин са наблюдавани при плазмени експозиции (C_{max} или AUC) 20 пъти, или съответно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при лекувани хора.

При зайци не е бил установен малформативен ефект, въпреки че проучванията са проведени при 20 или респективно 3 пъти по-висока плазмена експозиция (C_{max} или AUC) от очакваната при лекувани хора.

Толтеродин, както и неговите активни метаболити в човешкия организъм, увеличават продължителността на акционния потенциал (90% реполаризация) на влакна на Purkinje от кучета (14-75 пъти терапевтичните концентрации) и блокират потока на калиеви йони в клонирани човешки ether-a-go-go-related genes (hERG) канали (0,5-26,1 терапевтични концентрации). При кучета удължаването на QT-интервала е било наблюдавано след приложение на толтеродин и неговите метаболити, образувани при човек (при 3,1-61,0 пъти терапевтични концентрации). Клиничното значение на тези данни е неизяснено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Целулоза, микрокристална pH 102
Натриев нищестен глюколат (тип А)
Магнезиев стеарат



Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 8000
Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC/алуминиеви блистери

Видове опаковки:

Толтеродин Акорд 2 mg филмирани таблетки се предлага в следните видове опаковки:

Блистери, които съдържат:

- 14 филмирани таблетки (1 лента x 14)
- 28 филмирани таблетки (2 ленти x 14)
- 56 филмирани таблетки (4 ленти x 14)
- 20 филмирани таблетки (2 ленти x 10)
- 50 филмирани таблетки (5 ленти x 10)
- 100 филмирани таблетки (10 ленти x 10)
- 30 филмирани таблетки (3 ленти x 10 или 2 ленти x 15)
- 60 филмирани таблетки (6 ленти x 10 таблетки или 4 ленти x 15)
- 90 филмирани таблетки (9 ленти x 10 или 6 ленти x 15)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20110581

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

Дата на първо разрешаване: 06 октомври 2011 г.

Дата на последно подновяване: 06 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2022 г.

