

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИМАНА 5 mg филмирани таблетки
YMANA 5 mg film-coated tablets
ИМАНА 10 mg филмирани таблетки
YMANA 10 mg film-coated tablets
ИМАНА 15 mg филмирани таблетки
YMANA 15 mg film-coated tablets
ИМАНА 20 mg филмирани таблетки
YMANA 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140327/28/29/30
Разрешение №	BG/MK/MK-48760-3
Одобряване №	27-11-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 5 mg филмирана таблетка съдържа 5 mg мемантинов хидрохлорид (memantine hydrochloride), еквивалентен на 4,15 mg мемантин (memantine).
Всяка 10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg мемантинов хидрохлорид (memantine hydrochloride), еквивалентен на 8,31 mg мемантин (memantine)..
Всяка 15 mg филмирана таблетка съдържа 15 mg мемантинов хидрохлорид (memantine hydrochloride), еквивалентен на 12,46 mg мемантин (memantine)..
Всяка 20 mg филмирана таблетка съдържа 20 mg мемантинов хидрохлорид (memantine hydrochloride), еквивалентен на 16,62 mg мемантин (memantine)..
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

* Филмирана таблетка.

Имана 5 mg са бели до почти бели, с форма на капсула, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, гравирани с "5" от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на всяка таблетка са приблизително 10 x 4 mm.

Имана 10 mg са бели до почти бели, овални, филмирани таблетки, гравирани с "10" от едната страна и делителна черта от другата страна. Размерите на всяка таблетка са приблизително 11 x 6 mm.

Имана 15 mg са с цвят на горчица, овални, филмирани таблетки, гравирани с "15" от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на всяка таблетка са приблизително 14 x 7 mm.

Имана 20 mg са с кафеникаво розов цвят, овални, филмирани таблетки, гравирани с "20" от едната страна и делителна черта от другата страна. Размерите на всяка таблетка са приблизително 14 x 7 mm.

Имана 10 mg и 20 mg таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти с умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар, с опит в диагностицирането и лечението на деменцията на Алцхаймер. Лечението трябва да започне само ако има лице, което да се грижи за болния и редовно да следи приема на лекарствения продукт от пациента. Диагнозата трябва да бъде поставена в съответствие със съвременните диагностични принципи.

Поносимостта и дозирането на мемантин трябва да се преоценява регулярно, за предпочитане до 3 месеца след започване на лечението. След което, клиничната полза от мемантин и поносимостта на пациента към лечението, следва да се преоценява регулярно, в съответствие с настоящите клинични ръководства.

Поддържащото лечение може да продължи, докато терапевтична полза е задоволителна и пациентът понася лечението с мемантин. При наличие на доказателства за отпадане на терапевтичния ефект или ако пациента не понася лечението, трябва да се обмисли прекратяване на мемантина.

Имана трябва да се прилага веднъж дневно, и всеки ден да се приема по едно и също време. Филмираните таблетки може да се приемат със или без храна.

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на мемантин при деца на възраст под 18 години не са установени.

Възрастни

Титриране на дозата

Максималната дневна доза е 20 mg дневно. За да се намали рискът от нежелани лекарствени реакции, поддържащата доза дневно се достига чрез постепенно увеличение с по 5 mg седмично през първите три седмици, както следва:

Седмица 1 (ден 1-7):

Пациентът трябва да приема доза от 5 mg дневно в продължение на 7 дни.

Седмица 2 (ден 8-14):

Пациентът трябва да приема доза от 10 mg (10 mg) дневно в продължение на 7 дни.

Седмица 3 (ден 15-21):

Пациентът трябва да приема доза от 15 mg дневно в продължение на 7 дни.

От седмица 4 нататък:

Пациентът трябва да приема доза от 20 mg дневно в продължение на 7 дни.



Максималната дневна доза е 20 mg дневно.

Поддържаща доза

Препоръчваната поддържаща доза е 20 mg дневно.

Хора в старческа възраст: Въз основа на клиничните проучвания, препоръчваната дневна доза за пациенти на възраст над 65 години е 20 mg дневно (20 mg веднъж дневно), както е посочено по-горе.

Бъбречно увреждане: При пациенти с леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 50-80 ml/min) не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) дневната доза трябва да бъде 10 mg дневно. При добра поносимост след поне 7 дневно лечение, дозата може да бъде увеличена до 20 mg/ден съгласно стандартната схема на титриране. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 5-29 ml/min) дневната доза трябва да бъде 10 mg дневно.

Чернодробно увреждане: При пациенти с леко или умерено нарушена чернодробна функция (клас А и В по Child-Pugh) не е необходимо адаптиране на дозата. Няма данни за употребата на мемантин при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Не се препоръчва прилагането на мемантин при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с епилепсия, анамнеза за гърчове или пациенти с предразполагащи фактори за епилепсия.

Трябва да се избягва едновременната употреба на антагонисти на N-метил-D-аспартат (NMDA), като амантадин, кетамин или декстрометорфан. Тези съединения действат върху същата рецепторна система, както мемантин, и следователно нежеланите реакции (свързани главно с централната нервна система (ЦНС)) могат да бъдат по-чести и по-силно изразени (вижте точка 4.5).

Някои фактори, които могат да повишат рН на урината (вижте точка 5.2 "Елиминиране"), могат да наложат внимателно проследяване на пациента. Тези фактори включват драстични промени в диетата, например от месна към вегетарианска диета, или масивен прием на алкализирани стомашни буфери. Освен това рН на урината може да се повиши при състояния на бъбречна тубуларна ацидоза (БТА) или тежки инфекции на отделителната система с *Proteus bacteria*.

При повечето клинични проучвания пациенти със скоро прекаран инфаркт на миокарда, декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност (клас по NYHA III-IV) или неконтролирана хипертония са били изключени. Вследствие на това има само ограничени данни и пациентите с такива състояния трябва да бъдат проследявани внимателно.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради фармакологичните ефекти и механизма на действие на мемантин могат да възникнат следните взаимодействия:



Начинът на действие дава основания да се предполага, че ефектите на L-допа, допаминергичните агонисти и антихолинергичните средства могат да бъдат засилени при едновременно лечение с антагонисти на NMDA като мемантин. Ефектите на барбитуратите и невролептиците могат да бъдат намалени. Едновременното приложение на мемантин и спазмолитични средства, дантролен или баклофен може да измени действието им и това да наложи коригиране на дозата.

Едновременната употреба на мемантин и амантадин трябва да се избягва поради риск от фармакотоксична психоза. И двете съединения представляват химично сродни антагонисти на NMDA. Същото може да се отнася до кетамин и декстрометорфана (вижте точка 4.4). Публикуван е един клиничен случай за вероятен риск и при комбинацията на мемантин и фенитоин.

Други активни вещества, като циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, използващи същата бъбречна система за катионен транспорт както амантадин, е възможно да взаимодействат с мемантин, което води до потенциален риск от повишение на плазмените нива.

Има вероятност за понижаване на серумното ниво на хидрохлоротиазид (НСТ), когато мемантин се прилага едновременно с НСТ или с комбинация, включваща НСТ.

В постмаркетинговия опит има съобщения за изолирани случаи на повишено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти, които са лекувани едновременно с варфарин. Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка, препоръчително е внимателно проследяване на протромбиновото време или INR при пациенти, които се лекуват едновременно с перорални антикоагуланти.

При фармакокинетични изпитвания (ФК) при еднократна доза при млади здрави доброволци не се наблюдават значими взаимодействия между активните вещества на мемантин и глибурид/метформин или донепезил.

При клинично изпитване при млади здрави лица не се наблюдава значим ефект на мемантин върху фармакокинетиката на галантамин.

Мемантин не инхибира *in vitro* CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавин-съдържащата монооксигеназа, епоксид-хидролазата или сулфонирането.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за бременни, лекувани с мемантин. Експерименталните проучвания при животни показват възможност за намалено вътрематочно развитие при нива на експозиция, които са идентични или леко завишени спрямо експозицията при човека (вижте точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен. Мемантин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали мемантин се излъчва с човешкото мляко, но като се има предвид липофилността на веществото, това е твърде възможно. Жените, които приемат мемантин, не трябва да кърмят.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Умерената до тежка степен на болестта на Алцхаймер обикновено води до нарушена способност за шофиране и влошава способността за работа с машини. Освен това мемантин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини, така че амбулаторните пациенти трябва да бъдат предупреждавани да внимават много.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клинични проучвания при лека до тежка деменция, включващи 1 784 пациенти, лекувани с мемантин и 1 595 пациенти, третирани с плацебо, общата честота на нежеланите лекарствени реакции при мемантин не се различава от тази при плацебо, като нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки до умерени по тежест. Най-често появяващите се нежелани лекарствени реакции с по-висока честота в групата на мемантин, отколкото в групата на плацебо, са замаяност (съответно 6,3 % срещу 5,6 %), главоболие (5,2 % срещу 3,9 %), запек (4,6 % срещу 2,6 %) и сънливост (3,4 % срещу 2,2 %) и високо кръвно налягане (4,1% срещу 2,8%).

Нежеланите лекарствени реакции, посочени в таблицата по-долу, са регистрирани по време на клинични проучвания с мемантин таблетки и след пускането му на пазара. При всяко групиране в зависимост от честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани съгласно системно-органични класове, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (при наличните данни не може да се направи оценка).

Инфекции и инфестации	Нечести	Гъбични инфекции
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност към лекарства
Психични нарушения	Чести Нечести Нечести С неизвестна честота	Сънливост Обърканост Халюцинации ¹ Психотични реакции ²
Нарушения на нервната система	Чести Чести	Замаяност Нарушение на равновесието
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Чести Нечести	Хипертония Венозна тромбоза/ тромбоемболизъм
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Чести Нечести С неизвестна честота	Запек Повръщане Панкреатит ²
Чернодробно-жлъчни нарушения	Чести Нечести	Повишени стойности на чернодробните ензими Хепатит



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Нечести	Главоболие Умора
--	---------------	------------------

¹ Халюцинации са наблюдавани главно при пациенти с тежка форма на болестта на Алцхаймер.

² Изолирани случаи, съобщавани в постмаркетинговия опит.

Болестта на Алцхаймер се свързва с депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство. В постмаркетинговия опит такива случаи се съобщават при пациенти, лекувани с мемантин.

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 национална система за съобщаване:

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

4.9 Предозиране

Има ограничен опит със случаи на предозиране в клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит.

Симптоми: Случаите на относително високо предозиране (съответно 200 mg и 105 mg/ден за три дни) се свързват или със симптоми на умора, слабост и/или диария или протичат безсимптомно. В случаи на предозиране с доза под 140 mg или при неизвестна доза при пациенти се проявяват симптомите, свързани с ЦНС (обърканост, сънливост, сомнолентност, световъртеж, възбуда, агресивност, халюцинации и нарушена походка) и/или с гастроинтестинален произход (повръщане и диария).

В най-тежкия случай на предозиране пациентът е оцелял при перорален прием на общо 2 000 mg мемантин с последващи ефекти върху ЦНС (10-дневна кома с последваща диплопия и възбуда). В този случай пациентът е лекуван симптоматично и с плазмофереза. Пациентът се е възстановил без дълготрайни последствия.

В друг случай на високо предозиране с перорален прием на 400 mg мемантин пациентът също е оцелял и се е възстановил. Пациентът е имал симптоми, свързани с ЦНС като неспокойствие, психоза, зрителни халюцинации, проконвулсивност, сомнолентност, ступор и безсъзнание.

Лечение: При предозиране лечението трябва да бъде симптоматично. Няма специфичен антидот при интоксикация и предозиране. За отстраняване на активното вещество се прилага стандартна клинична процедура, като например стомашна промивка, активен въглен (за предотвратяване на потенциална ентерохепатална рециркулация), повишаване киселинността на урината, засилена диуреза.

В случай на признаци и симптоми на общо свръхстимулиране на централната нервна система (ЦНС), трябва да се обмисли внимателно симптоматично клинично лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици; Лекарства против деменция, Други лекарства против деменция, АТС код: N06DX01.

Нараства броя на доказателствата за това, че нарушеното функциониране на глутаматергичната невротрансмисия, по-конкретно на рецепторите за NMDA, допринася както за проявата на симптомите, така и за прогресирането на болестта при невродегенеративната деменция.

Мемантин е волтаж-зависим, с умерен афинитет и неконкурентен NMDA-рецепторен антагонист. Той модулира ефектите на патологично повишените тонични нива на глутамата, които могат да доведат до нарушено функциониране на невроните.

Клинични проучвания: При проведено проучване с монотерапия при група пациенти, страдащи от умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер (изходен общ резултат от мини изследване на психичния статус (mini mental state examination) (MMSE) при основа 3 до 14) са проследени общо 252 амбулаторни пациенти. Проучването демонстрира благоприятните ефекти от лечението с мемантин в сравнение с плацебо в продължение на 6 месеца (анализ на наблюдаваните случаи за впечатлението на клинициста за промяна на базата на разговор (the clinician's interview based impression of change) (CIBIC-plus): $p = 0,025$; съвместно проучване на болестта на Алцхаймер – ежедневни дейности (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living) (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; батерия за тежки увреждания (severe impairment battery) (SIB): $p = 0,002$).

При проведено проучване с мемантин като монотерапия при лека до умерена степен на болестта на Алцхаймер (изходен общ MMSE-резултат при основа 10 до 22) са обхванати 403 пациенти. Ефектът при лекуваните с мемантин пациенти е статистически значимо по-добър в сравнение с този при лекуваните с плацебо пациенти по отношение на основните точки: скала за оценка на болестта на Алцхаймер (Alzheimer's disease assessment scale) (ADAS-cog) ($p = 0,003$) и CIBIC-plus ($p = 0,004$) през 24-та седмица при последното проведено наблюдение (last observation carried forward) (LOCF). При друго проучване с монотерапия на лека до умерена болест на Алцхаймер са рандомизирани общо 470 пациенти (изходен общ MMSE- резултат при основа 11 до 23). При проспективно дефинирания първичен анализ през 24-та седмица не е постигната статистическа значимост на първична ефикасност.

При мета-анализ на пациенти с умерена до тежка степен на болест на Алцхаймер (общ MMSE-резултат при основа < 20) от шест плацебо-контролирани, 6-месечни проучвания, фаза III (включващи проучвания с монотерапия и проучвания при пациенти на постоянна доза ацетилхолинестеразни инхибитори) се установява, че съществува статистически значим ефект в полза на лечението с мемантин за когнитивната, глобалната и функционалната сфера.

При пациенти с придружаващо влошаване във всичките три сфери, резултатите показват статистически значим ефект от мемантин предотвратяващ влошаването, като два пъти повече от третираните с плацебо пациенти демонстрират влошаване във всичките три сфери в сравнение с лекуваните с мемантин пациенти (21 % срещу 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция: Мемантин има абсолютна бионаличност приблизително 100 %. t_{max} е между 3 и 8 часа. Няма данни, че храната повлиява абсорбцията на мемантин.

Разпределение: Дневните дози от 20 mg водят до стационарни плазмени концентрации на мемантин, които варират от 70 до 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) с големи интериндивидуални различия. Когато се прилагат дневни дози от 5 до 30 mg се изчислява средно съотношение цереброспинална течност (ЦСТ)/серум 0,52. Обемът на разпределение е приблизително 10 l/kg. Около 45 % от количеството мемантин е свързано с плазмените белтъци.

Биотрансформация: При човека около 80 % от циркулиращите форми на мемантин са под формата на изходното съединение. Главните метаболити при човека са N-3,5-диметил- глудантан, изомерната смес на 4- и 6-хидрокси-мемантин и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан.

Нито един от тези метаболити не проявява NMDA-антагонистична активност. Не е открит цитохром P 450 катализиран метаболизъм *in vitro*.

При проучване с перорално прилаган 14 C-мемантин, средно 84 % от дозата се възстановява в рамките на 20 дни, като повече от 99 % се екскретира през бъбреците.

Елиминиране: Мемантин се елиминира по моноекспоненциална крива с терминален $t_{1/2}$ от 60 до 100 часа. При доброволци с нормална бъбречна функция общият клирънс (Cl_{tot}) достига до 170 ml/min/1,73 m² и част от общия бъбречен клирънс се реализира чрез тубуларна секреция.

Бъбречният обмен включва също тубулна резорбция, която вероятно е опосредствана от катион-транспортни белтъци. Степента на бъбречно елиминиране на мемантин в условията на алкална урина може да бъде намалена 7 до 9 пъти (вижте точка 4.4). Алкализирането на урината може да се дължи на драстични промени в диетата, например от месна към вегетарианска диета, или на масивен прием на алкализиращи стомашни буфери.

Линейност: Проучванията при доброволци показват линейна фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 40 mg.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика: При доза 20 mg мемантин дневно нивата в цереброспиналната течност отговарят на стойността k_i (k_i = константа на инхибиране) на мемантин, която е 0,5 μ mol в кората на фронталния дял при човека.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При краткосрочни проучвания върху плъхове мемантин, както другите NMDA-антагонисти, предизвиква невронална вакуолизация и некроза (лезии на Olney) само след дози, водещи до високи пикови серумни концентрации. Атаксия и други преклинични признаци предшестваха вакуолизацията и некрозата. Тъй като ефектите не са наблюдавани при дългосрочни проучвания при гризачи и негризачи, клиничната връзка с тези резултати липсва.

При проучвания за токсичност са наблюдавани променливи изменения в очите при повтарящи се дози при гризачи и кучета, но не и при маймуни. Специфичните офталмологични прегледи при клиничните проучвания с мемантин не разкриват никакви очни изменения.

При гризачи е наблюдавана фосфолипидоза в белодробните макрофаги поради натрупване на мемантин в лизозомите. Този ефект е познат от други активни вещества с катионни амфифилни свойства. Вероятно съществува връзка между това натрупване и вакуолизацията, наблюдавана в белите дробове. Този ефект е наблюдаван само при прилагане на високи дози при гризачи. Клиничната значимост на тези резултати не е известна.



Не е установена генотоксичност на мемантин след изследване по стандартни методики. Няма данни за карциногенност при доживот-продължителни проучвания при мишки и плъхове.

Мемантин не е тератогенен при плъхове и зайци, дори и в дози, токсични за майката, и не са отбелязани нежелани лекарствени реакции на мемантин върху фертилитета. При плъхове е отбелязано понижаване на феталното развитие при нива на експозиция, които са идентични или малко по-високи от тези на експозицията при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Силицифицирана микрокристална целулоза,

Кроскармелоза натрий,

Талк,

Магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза,

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171).

Допълнително за 15 mg таблетките, железен оксид, жълт (E172)

Допълнително за 20 mg таблетките, червен железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 mg таблетни опаковки: Алуминий/PVC блистери, съдържащи 7 таблетки. Предлагат се в опаковка по 7 таблетки.

10 mg таблетни опаковки: Алуминий/PVC блистери, съдържащи 7, 10 или 14 таблетки. Предлагат се в опаковки по 7, 28 и 30 таблетки.

15 mg таблетни опаковки: Алуминий/PVC блистери, съдържащи 7 таблетки. Предлагат се в опаковка по 7 таблетки.

20 mg таблетни опаковки: Алуминий/PVC блистери, съдържащи 7, 10 или 14 таблетки. Предлагат се в опаковки по 7, 28 и 30 таблетки.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4,
1231 Ljubljana - Črnuče
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140327
20140328
20140329
20140330

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

11.04.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10.2019

