

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
ПРОДУКТА	20020956
Към Рег. №	
Разрешение №	B6/171717p-58580
Обработка №	06-04-2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Добутамин Адмеда 5 mg/ml инфузионен разтвор

Dobutamin Admeda 5 mg/ml solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон от 50 ml съдържа 250 mg добутамин (dobutamine) като 280 mg добутаминов хидрохлорид.  
1 ml от разтвора съдържа 5 mg добутамин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

За кратковременно поддържане инотропната функция на сърцето при лечение на нискодебитна сърдечна недостатъчност, свързана с миокарден инфаркт, по време на сърдечна операция, кардиомиопатии, септичен и кардиогенен шок.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Добутамин трябва да се дозира индивидуално, в зависимост от отговора на пациента към лечението и появата на нежелани лекарствени реакции. Продължителността на инфузията зависи от индивидуалните особености на всеки пациент. Продължителната инфузия на добутамин 72 или повече часа, може да доведе до поява на толерантност и необходимост от увеличаване на дозата. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата преди прекъсване лечението с добутамин.

##### Възрастни:

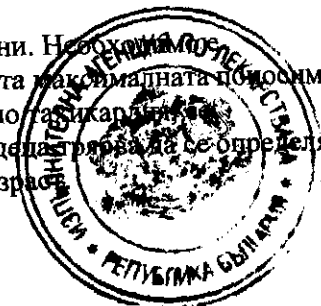
При по-голяма част от пациентите се получава задоволителен отговор при приложение на 2,5 до 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

В отделни случаи са прилагани дози до 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

##### Деца:

Използвани са дози между 1 и 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

При деца минималната ефективна доза е по-висока, отколкото при възрастни. Не е необходима повишено внимание при приложение на по-високи дози, тъй като при децата максималната по-висока доза е по-ниска от тази при възрастни. Повечето нежелани реакции, особено тахикардията, наблюдават при доза равна на или по-голяма от 7,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Дозата при деца трябва да се определя внимателно, имайки предвид по-малка терапевтична ширина в детската възраст.



Таблицы, показващи скоростта на инфузията при различни дози, според различните изходни концентрации на добутамин:

*Дозировка за перфузорна помпа:*

Един флакон от 250 mg добутамин, разтворен в 50 ml инфузионен разтвор.

Режим на дозиране		Скорост на инфузията ml/h* (ml/min)*		
		Тегло на пациента		
		50 kg	70 kg	90 kg
Ниски дози 2,5 µg/kg/min	ml/h	1,5	2,1	2,7
	(ml/min)	(0,025)	(0,035)	(0,045)
Средни дози 5 µg/kg/min	ml/h	3,0	4,2	5,4
	(ml/min)	(0,05)	(0,07)	(0,09)
Високи дози 10 µg/kg/min	ml/h	6,0	8,4	10,8
	(ml/min)	(0,10)	(0,14)	(0,18)

\*При двойна концентрация ( т. е. при 2 по 250 mg добутамин в 50 ml разтвор) скоростта на инфузията трябва да се намали наполовина.

*Дозировка при апарат за инфузия:*

Един флакон от 250 mg добутамин, разтворен в 500 ml разтвор.

Режим на дозиране		Скорост на инфузията ml/h* (ml/min)*		
		Тегло на пациента		
		50 kg	70 kg	90 kg
Ниски дози 2,5 µg/kg/min	ml/h	15	21	27
	(ml/min)	(5)	(7)	(9)
Средни дози 5 µg/kg/min	ml/h	30	42	54
	(ml/min)	(10)	(14)	(18)
Високи дози 10 µg/kg/min	ml/h	60	84	108
	(ml/min)	(20)	(28)	(36)

\*При двойна концентрация, т. е. при 2 по 250 mg добутамин в 500 ml разтвор или съответно 250 mg добутамин в 250 ml разтвор, скоростта на инфузията трябва да се намали наполовина. Препоръчва се преди спиране на добутамин дозата да се редуцира постепенно.

### Начин на приложение

Добутамин Адмеда 5 mg/ml се предлага за употреба в 50 ml неразреден разтвор. Възможно е и допълнително разреждане преди приложение. Подходящи разтвори за разреждане са 5 % разтвор на глюкоза, физиологичен разтвор или разтвор на Рингер-лактат.

Добутамин Адмеда 5 mg/ml е предназначен само за интравенозна инфузия. Поради краткия си полуживот добутамин трябва да се прилага под формата на продължителна интравенозна инфузия. След разреждане добутамин се въвежда с помощта на интравенозна игла или катетър, чрез вградено капково устройство или друга, позволяваща точно дозиране техника. Високите концентрации на добутамин трябва да се въвеждат само с помощта на инфузионна помпа, при осигурено точно дозиране.

### 4.3 Противопоказания

Добутамин е противопоказан в следните случаи:

- известна свръхчувствителност към добутамин или към някое от помощните вещества изброени в точка.6.1
- тежки хиповолемични състояния



- механични пречки за напълване на сърдечната камера и/или кръвообращението (напр. сърдечна тампонада, констриктивен перикардит, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия/идиопатична хипертрофична субаортна стеноза и тежка стеноза на аортната клапа)
- едновременно лечение с МАО-инхибитори

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиповолемията трябва да бъде коригирана преди започване на лечението с добутамин.

По време на приложението на добутамин трябва много стриктно да се проследяват сърдечната честота и ритъм, кръвното налягане, диурезата и скоростта на инфузията. При възможност да се мониторира продължително минутният сърдечен обем, централното венозно налягане и белодробното капилярно налягане.

В случай на нежелано повишаване на сърдечната честота или систоличното налягане, или поява на аритмия, дозата на добутамин трябва да се редуцира или лечението временно да се преустанови.

Обикновено използването на добутамин при пациенти с исхемия на миокарда се решава за всеки конкретен случай.

Влошаване на клиничните симптоми може да се наблюдава при пациенти с тежка коронарна болест, особено ако терапията с добутамин е свързана със значително повишаване на сърдечната честота и/или артериалното налягане.

Пациентите с предсърдно трептене или мъждене трябва да се дигитализират преди началото на лечението с добутамин. Пациентите с хипертония са с повишен риск от допълнително повишаване на кръвното налягане.

Може да се наблюдава слабо понижаване на серумния калий, което изисква неговото мониториране.

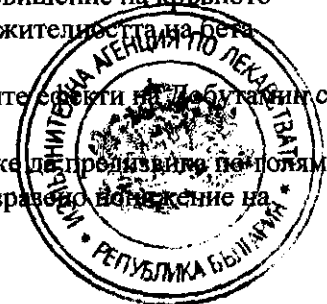
При приложение на добутамин в дози по-високи от препоръчителните за кратковременно поддържане на инотропната функция на сърцето (например по време на добутамин-стрес ехокардиография) са докладвани случаи на ангина пекторис, тахи- и брадикардия, аритмия, хипер- и хипотензия. Рядко може да възникнат сериозни нежелани сърдечно-съдови реакции, включително трансмурална исхемия, миокарден инфаркт, внезапно спиране на сърцето.

Стрес-индуцираната кардиомиопатия (синдром на Takotsubo) е възможно тежко усложнение при употребата на добутамин по време на стрес ехокардиография (вж. точка 4.8). Приложението на добутамин за стрес ехокардиография трябва да се предприема само от лекар с опит в извършването на процедурата. Лекарят трябва да бъде бдителен по време на теста и в периода на възстановяване и да бъде подготвен за подходяща терапевтична интервенция по време на теста. В случай на стрес-индуцирана кардиомиопатия (синдром на Takotsubo) добутамин трябва да бъде спряна незабавно.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение на добутамин с:

- $\beta$ -блокери, може да доведе до отслабване или противодействие на положителния инотропен ефект на добутамин. Като следствие от това, преобладаването на алфа-ефектите може да доведе до вазоконстрикция на периферните кръвоносни съдове, с повишение на кръвното налягане. Степента на това взаимодействие зависи от вида и продължителността на бета-рецепторната блокада.
- $\alpha$ -рецепторни блокади - възможно е увеличаване на бета-миметичните ефекти на добутамин с проява на допълнителна тахикардия и периферна вазодилатация
- венозни вазодилататори (напр. нитрати; нитроглицерин), може да предизвика по-голямо повишаване на минутния сърдечен обем, както и да провокира по-изразено понижаване на



периферното съдово съпротивление и на камерното диастолно налягане, в сравнение със самостоятелното приложение на двата лекарствени продукта.

- АСЕ *инхибитори* (напр. каптоприл) и при високи дози добутамин може да доведе до повишение на минутния сърдечен обем, заедно с повишена кислородна консумация от страна на сърдечния мускул. При тази комбинация е възможна поява на стенокардна болка и ритъмни нарушения
- Добутамин - води (като функция на допаминовото дозиране) до по-изразеното повишаване на артериалното налягане, както и до спадане или липса на промени в камерното диастолно налягане.
- МАО *инхибитори* - противопоказано е, поради опасност от живото-застрашаващи нежелани лекарствени реакции (напр. хипертонични кризи, сърдечносъдова недостатъчност, аритмии и вътречерепни кръвоизливи).

Приложението на добутамин може да доведе до повишени инсулинови нужди при пациенти с диабет. Нивата на глюкозата при диабетици в тези случаи трябва да се проверяват в началото на лечението с добутамин, при смяна скоростта на инфузията и при преустановяване на инфузията и, ако е необходимо, дозите на инсулина трябва да се коригират.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма доказателства за тератогенен ефект на добутамин при проучвания при животни. Не са провеждани съответни проучвания при бременни и кърмещи жени. След краткотрайно приложение на добутамин на бременна жена в 18-та гестационна седмица, се е родило здраво дете. Добутамин трябва да се прилага на бременни само ако очакваната полза от лечението надвишава потенциалния риск за фетуса.

##### Кърмене

Ако по време на кърмене се налага лечение, то кърменето трябва да се преустанови по време на терапията.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Показанията за приложение на лекарствения продукт изключват възможността за шофиране и работа с машини и съответно възможните ефекти върху тези способности.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Сърдечни нарушения

Много от нежеланите лекарствени реакции са дозо-зависими, но са редки при дози под 7 µg/kg/min. Добутамин може да причини отчетливо увеличение на сърдечната честота или кръвното налягане, особено систоличното. В терапевтични дози, сърдечната честота се повишава с 5-15 удара в минута при по-голяма част от пациентите и с 30 или повече удара в минута при 10 % от пациентите. Подобно на това, повишение на систоличното налягане с 10-20 mmHg се наблюдава при повечето пациенти, а с 50 mmHg или повече е наблюдавано при 7,5 % от пациентите. При пациенти с артериална хипертония се наблюдава по-голямо покачване на кръвното налягане. Добутамин може да предизвика или да засили съществуващи камерни аритмии: натепло-релезозависимо повишение на камерни екстрасистоли по време на добутамина инфузия е наблюдавано при 5 % от пациентите. Камерни тахикардии или камерно мъждене възникват рядко, а брадикардия се съобщава рядко. Признаци и симптоми на исхемия на миокарда могат да се проявят понякога. Тъй като добутамин скъсява времето на атрио-вентрикуларното (AV) провеждане, пациентите с предсърдно трептене или мъждене са с повишен риск от нарастване на камерната честота.

Пациенти с предсърдно трептене и бързо камерно провеждане трябва да се дигитализират преди началото на добутаминовата инфузия.

Рязко и изразено спадане на артериалното налягане се наблюдава рядко, като намаляването на дозата или прекратяването на инфузията водят до нормализиране на състоянието и само в отделни случаи се налага провеждане на специфично лечение. В отделни случаи е наблюдавана незначителна вазоконстрикция, главно при пациенти, наскоро лекувани с бета-блокери.

Симптоми на ангина пекторис са наблюдавани при 1-3 % от пациентите, особено в напреднала възраст или при такива с тежка коронарна болест, особено ако няма изявена сърдечна недостатъчност. В редки случаи могат да се появят сериозни сърдечно-съдови нежелани реакции, включително исхемия на миокарда, миокарден инфаркт и внезапно спиране на сърцето.

Около 1-3 % от пациентите са имали оплаквания от главоболие, гадене, гръдна болка, палпитации и недостиг на въздух, чести позиви за уриниране и повръщане.

Наблюдавана е стрес-индуцирана кардиомиопатия (синдром на Takotsubo) с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

#### *Нарушения на имунната система*

Редки са случаите на свръхчувствителност като кожен обрив, температура, еозинофилия и бронхоспазъм.

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Редки - флебит на мястото на инфузията. Описани са случаи на локално възпаление при случайно попадане на продукта извън вената, като кожна некроза е докладвана, само в отделни случаи.

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Подобно на други катехоламини, добутамин може да доведе до понижаване нивото на серумния калий, но рядко се стига до хипокалиемия.

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Добутамин може да потисне функциите на тромбоцитите *in vivo* и *in vitro*. Инхибирането на тромбоцитната агрегация е преходно и с клинично значение само при продължителна инфузия за няколко дни. В изолирани случаи са наблюдавани петехии.

Приложението на добутамин при деца може да предизвика по-изразено повишаване на сърдечната честота и/или кръвното налягане, както и по-слабо понижаване на белодробното капилярно налягане, в сравнение при възрастни. Повишение на белодробното капилярно налягане също е наблюдавано, особено при деца под 1 година.

#### 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



## 4.9 Предозиране

### Признаци на предозиране:

Предозиране с добутамин се наблюдава рядко. Симптомите, свързани предимно с експесивната стимулация на бета-рецепторите могат да включват гадене, повръщане, загуба на апетит, тремор, тревожност, palpitations, главоболие, симптоми на ангина пекторис и неспецифична гръдна болка. Позитивният инотропен и хронотропен ефект може да доведе до хипертония, исхемия на миокарда, тахиаритмии (надкамерни и камерни) и камерни фибрилации. Хипотония може да възникне в резултат на периферна вазодилатация.

### Лечение на предозирането:

Временно преустановяване инфузията на добутамин, поради кратката продължителност на действие (полуживот 2-3 min). Мониториране на пациента и, при необходимост, веднага започване на реанимационни мероприятия. Трябва да се осигури баланс на кръвните газове и серумните електролити. Тежки камерни аритмии могат да се лекуват с приложение на лидокаин или бета-блокери (напр. пропранолол). При хипертония, понижаване на дозата или преустановяване на инфузията обикновено е достатъчно.

Ако продуктът случайно се приеме перорално, може да настъпи непредсказуема абсорбция през устата или стомашно-чревния тракт. Приложението на активен въглен може да намали абсорбцията и често е по-ефективно от приложение на еметизи или стомашна промивка.

Не е установено при предозиране на добутамин да има полза от форсирана диуреза, перитонеална диализа, хемодиализа или хемоперфузия чрез използване на активен въглен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

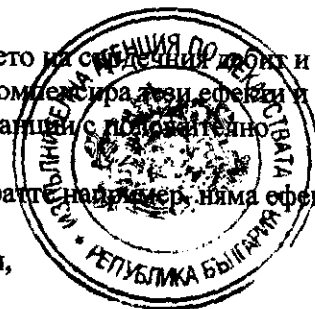
### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Адренергични и допаминергични средства; АТС код C01CA 07.

Добутамин е директно действащо инотропно средство, активиращо както  $\beta$ -1, така и  $\alpha$ -1 рецепторите на сърцето. Той притежава и индиректен хронотропен ефект, чрез периферна вазодилатация.

### Добутамин:

- повишава контрактилитета на миокарда и повишава ударния обем и сърдечния дебит,
- има агонистично действие върху периферните  $\beta$ -2 рецептори и в по-малка степен върху периферните  $\alpha$ -2 рецептори, като може да прояви и положителен хронотропен ефект върху периферните съдове, но тези ефекти са по-малко изразени в сравнение с някои други катехоламини,
- има дозо-зависими хемодинамични ефекти: увеличава сърдечния дебит, главно в резултат на повишаване на ударния обем; увеличава сърдечната честота, особено при по-високи дози; понижава диастолното налягане на лявата камера и системната съдова резистентност, а при високи дози и пулмо-капилярната резистентност,
- намалява времето за възстановяване на синусовия възел и времето за провеждане през AV-възела
- преходно понижава агрегацията на тромбоцитите,
- повишава потребностите от кислород на миокарда, но увеличението на сърдечния дебит и последващото повишение на коронарния кръвоток, обикновено компенсира тези ефекти и води до по-благоприятен кислороден баланс в сравнение с други субстанции с подобно инотропно действие,
- не въздейства върху допаминовите рецептори и за разлика от скората надридрил, няма ефект върху освобождаването на ендогенен норадреналин,
- няма директен допаминергичен ефект върху бъбречната перфузия,



- може да доведе до склонност към аритмия.

При сърдечна недостатъчност заедно с остра или хронична миокардна исхемия, добутамин трябва да се прилага в дози, които не водят до изразено повишаване на сърдечната честота и/или на артериалното налягане, тъй като в противен случай, (особено при относително добра камерна функция) влошаване на исхемията не може да се изключи.

Фармакологична толерантност може да възникне след непрекъснатата инфузия от 72 часа, вероятно чрез намаляване капацитета на действие на аденил-циклазната система.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Началото на действие се появява около 1-2 минути след започване на инфузията, докато плазмени steady-state концентрации при продължаване на инфузията се достигат след 10-12 минути. Плазмените steady-state концентрации се покачват линейно като функция от дозата и скоростта на инфузия. Плазменото време на полуживот е 2-3 минути. Обемът на разпределение е 0,2 l/kg телесна маса.

Плазменият клирънс не зависи от сърдечния дебит и е 2,4 l/min/m<sup>2</sup>. Добутамин се метаболизира предимно в тъканите и в черния дроб. Метаболизира се главно до конюгирани глюкурониди и до фармакологично неактивния 3-О-метил-добутамин. Отделя се през бъбреците и жлъчката. Повече от 2/3 от дозата се елиминира с урината под формата на глюкурониди и неактивния 3-О-метил-добутамин.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Остра токсичност

LD50 след интравенозно приложение на добутамин е около 100 mg/kg при мишки и плъхове и е > 40 mg/kg при кучета. Действието започва веднага под формата на краткотраен колапс.

Преживелите животни показват хиперактивност с увеличена сърдечна честота и честота на дишане, мидриаза и саливация през първите часове.

### Хронична токсичност

При изследване на подостра токсичност (повече от 14 дни), дозите на поносимост са били 10 mg/kg тегло/дневно, интравенозно при плъхове и 15 mg/kg тегло (4 пъти дневно или 50 µg/kg/min като продължителна инфузия) при кучета. Кардиотоксичният ефект при кучета е бил свързан с внезапни промени в ЕКГ. Интравенозно приложение на добутамин за 30 дни при дози 2 mg/kg за плъхове и 1,4 mg/kg за кучета не показва токсичен ефект. При дневни дози до 24 mg/kg при кучета и 80 mg/kg при плъхове, и двата вида животни показват дозо-зависимо увреждане на миокарда и хипертрофия на ацинарните клетки на паротидната жлеза. При плъхове най-високата доза води до 100 % смъртност за 19 дни.

При 6-месечно проучване върху кучета с интравенозни дози до 6 mg/kg не е наблюдавана друга проява на токсичност, освен фармакологичните ефекти/тахикардия, кожни обриви, прострация, повръщане, тремор и саливация.

Не са провеждани тестове за мутагенност или канцерогенност.

### Репродуктивна токсичност

Няма доказателства за тератогенност при плъхове и зайци. При токсични за майката дози са наблюдавани нарушения в имплантацията, както и пре- и постнатално забавяне развитието на фетуса при плъховете. Добутамин не оказва въздействие върху фертилитета на мъжки и женски плъхове.

### Локална поносимост

Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции на мястото на инжектиране след 14 дни приложение при плъхове.



## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

- Цистеинов хидрохлорид монохидрат
- Натриев хлорид
- Лимонена киселина монохидрат
- Вода за инжекции
- Натриев хидроксид
- Хлороводородна киселина, концентрирана

### 6.2 Несъвместимости

Добутамин Адмеда 5mg/ml не трябва да се прибавя към 5 % натриев бикарбонат или други алкални разтвори. Поради възможна физическа несъвместимост, се препоръчва Добутамин Адмеда 5mg/ml да не се смесва с други лекарства.

Известни са следните несъвместимости с:

- Ацикловир
- Алтеплаза
- Аминофилин
- Бретилиум
- Калциев хлорид
- Калциев глюконат
- Цефамандолов формиат
- Цефалотин натрий
- Дакарбазин
- Диазепам
- Дигоксин
- Етакрилова киселина (натриева сол)
- Фуросемид
- Хепарин натрий
- Хидрокортизонов натриев сукцинат
- Инсулин
- Калиев хлорид
- Магнезиев сулфат
- Пеницилин
- Фенитоин
- Стрептокиназа
- Верапамил

Добутамин може да повлияе резултатите от HPLC анализа на хлорамфеникола.

### 6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 3 години

Срокът на годност след първоначално отваряне е 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако начинът за отваряне / разтваряне / разреждане не изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение при употреба са отговорност на потребителя.





#### 6.4 Специални условия на съхранение

Тъй като Добутамин Адмеда 5 mg/ml се прилага еднократно, той не съдържа консерванти. Информацията, съдържаща се в следващата таблица, се отнася за стабилността на Добутамин Адмеда 5 mg/ml и Добутамин Адмеда 5 mg/ml в разтвор при различни температури и е свързана само с физико-химични свойства и няма микробиологичен аспект.

Приготвянето на Добутамин Адмеда 5 mg/ml за приложение трябва винаги да става при оптимални хигиенни (асептични) условия.

Физична и химична стабилност:

Съхранение при:	Добутамин Адмеда 5 mg/ml
60 °C	Минимум 6 месеца
40 °C	Минимум 6 месеца
30 °C	18 месеца
2-8 °C, с NaCl	Стабилен до 14 дни
2-8 °C, с глюкоза*	Стабилен до 14 дни
2-8 °C, с Рингер-лактат*	Стабилен до 14 дни
Стайна температура, с NaCl*	24 часа
Стайна температура, с глюкоза*	24 часа
Стайна температура, с Рингер-лактат*	24 часа

\* съотношение на смесване: съдържанието на 1 флакон в 500 ml инфузионен разтвор

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни стъклени флакони, тип I (Ph. Eu).

Опаковката съдържа 1 флакон (50 ml), поставен в твърда картонена кутия.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте точка 4.2.

### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Admeda Arzneimittel GmbH  
Trift 4  
D-23863  
Германия

### 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА.

№ 20020956

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

Дата на първо разрешаване: 27 ноември 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 18 август 2008 г.



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2022

