

КОМПЮТИРНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Код Рев. № 20170123
Издание № В 61 МА МР-60821
10-11-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефестад 0,5 mg/ml перорален разтвор

Efestad 0,5 mg/ml oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от пероралния разтвор съдържа 0,5 mg деслоратадин (*desloratadine*).

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 103 mg/ml сорбитол (E 420), 102,30 mg/ml пропиленгликол и 3,854 mg/ml натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Ефестад е бистър, безцветен разтвор, без видими чужди частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ефестад е показан при възрастни, юноши и деца над 1-година за облекчаване на симптомите на:

- алергичен ринит (вж. точка 5.1)
- уртикария (вж. точка 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши (над 12 години)

Препоръчителната доза е 10 ml (5 mg) Ефестад перорален разтвор веднъж дневно.

Педиатрична популация

Предписващият лекар трябва да знае, че в повечето случаи ринитите при деца под 2-годишна възраст са инфекциозни (вж. точка 4.4) и че няма данни в подкрепа на лечението на инфекциозни ринити с Ефестад.

Деца на възраст от 1 до 5 години: 2,5 ml (1,25 mg) Ефестад перорален разтвор веднъж дневно.

Деца на възраст от 6 до 11 години: 5 ml (2,5 mg) Ефестад перорален разтвор веднъж дневно.

Профилът на безопасност и ефикасност на деслоратадин 0,5 mg/ml перорален разтвор не е установен при деца на възраст под 1 година. Няма налични данни.

Има ограничен опит от клинични изпитвания по отношение на ефикасността при приложението на деслоратадин при деца от 1 до 11 години и юноши от 12 до 17 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

Интермитентният алергичен ринит (наличие на симптоми в продължение на по-малко от 4 дни седмично или в продължение на по-малко от 4 седмици) трябва да бъде лекуван в съответствие с оценката на анамнезата на конкретния пациент, като след овладяване на симптомите лечението може да се спре, а при рецидивирането им – да се възобнови. При персистиращ алергичен ринит (наличие на симптоми в продължение на 4 и повече дни седмично в продължение на повече от 4 седмици) на пациентите може да се предложи постоянно лечение.



по време на периодите на експозиция на алергена.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Дозата може да бъде приемана с или без храна.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрична популация

При деца под 2-годишна възраст е особено трудно да се различи алергичният ринит от други ринити. Трябва да се вземат предвид липсата на инфекция на горните дихателни пътища или структурни аномалии, анамнезата, статусът, подходящите лабораторни изследвания и кожно-алергични проби.

Около 6% от възрастните и децата на възраст от 2 до 11 години фенотипно са бавни метаболитори на деслоратадина и показват по-висока експозиция (вж. точка 5.2). Безопасността на деслоратадин при деца на възраст от 2 до 11 години, които са бавни метаболитори, е същата като при деца, които са бързи метаболитори. Ефектите на деслоратадин при бавни метаболитори на възраст под 2 години не са достатъчно добре проучени.

Бъбречно увреждане

При тежка бъбречна недостатъчност, Ефестад трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Гърчове

Деслоратадин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с медицинска или фамилна анамнеза за гърчове и най-вече при малки деца, които са предразположени да развият нови гърчове по време на лечение с деслоратадин. Медицинските специалисти могат да обмислят преустановяване на деслоратадин при пациенти, които получават гърч по време на лечението.

Помощни вещества

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа 103 mg/ml сорбитол. Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Пропиленгликол

Този лекарствен продукт съдържа 102,3 mg/ml пропиленгликол.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 3,854 mg натрий във всеки милилитър. Това отговаря на 38,54 mg в доза от 10 ml, което е еквивалентно на 1,927% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При клинични изпитвания на Ефестад таблетки не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия при съвместно приложение с еритромицин или кетоконазол (вж. точка 5.1).



Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

При клинично фармакологично изпитване на съвместен прием на Ефестад таблетки и алкохол не са установени данни, че Ефестад потенцира ефектите на алкохола, изявяващи се с нарушение на поведението (вж. точка 5.1).

По време на постмаркетингова употреба обаче са съобщавани случаи на алкохолна непоносимост и интоксикация. Затова се препоръчва повишено внимание, ако едновременно се приема алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на деслоратадин. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). За предпочитане е, като предпазна мярка, да се избягва употребата на Ефестад по време на бременност.

Кърмене

Деслоратадин е установен в новородени/кърмачета, кърмени от лекувани жени. Ефектът на деслоратадин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Ефестад, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Липсват данни по отношение на мъжкия или женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Деслоратадин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини на базата на клинични проучвания.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че при повечето хора не се наблюдава сънливост. Въпреки това поради индивидуалната реакция на организма към всички лекарствени продукти, препоръчително е пациентите да се посъветват да не извършват дейности, изискващи умствена концентрация, като шофиране или работа с машини, докато не установят своята собствена реакция към лекарствения продукт.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При клинични изпитвания при педиатрична популация деслоратадин под формата на сироп е даван на общо 246 деца на възраст от 6 месеца до 11 години. Общата честота на нежеланите събития при деца от 2 до 11 години е била сходна между групата, получила деслоратадин и групата, получила плацебо. При бебета и малки деца на възраст от 6 до 23 месеца, най-честите нежелани събития, докладвани в повече в сравнение с плацебо са: диария (3,7%), повишаване на температурата (2,3%) и безсъние (2,3%). При друго изпитване след прием на еднократна доза деслоратадин 2,5 mg под формата на перорален разтвор, при деца на възраст от 6 до 11 години не са наблюдавани нежелани реакции.

Възрастни и подрастващи

При клинични изпитвания при възрастни и подрастващи при голям брой показания, включително алергичен ринит и хронична идиопатична уртикария, при препоръчаната дозировка е



съобщено за нежелани ефекти от Ефестад с 3% повече от тези при пациентите, получаващи плацебо. Най-честите нежелани събития, докладвани в повече в сравнение с плацебо са: отпадналост (1,2%), сухота в устата (0,8%) и главоболие (0,6%).

Таблично представяне на нежеланите лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции, съобщавани в клинични проучвания в повече в сравнение с плацебо и други нежелани реакции, за които се съобщава по време на постмаркетинговия период, са изброени в следващата таблица. Според честотата реакциите се определят като 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 ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелани реакции, наблюдавани при прием на деслоратадин
Психични нарушения	
Много редки	Халюцинации
С неизвестна честота	Абнормно поведение, агресия, депресивно настроение
Нарушения на нервната система	
Чести	главоболие
Чести (деца под 2 годишна възраст)	безсъние
Много редки	Замаяност, сънливост, безсъние, психомоторна хиперактивност, гърчове, гърчове
Нарушения на очите	
С неизвестна честота	Сухота в очите
Сърдечни нарушения	
Много редки	Тахикардия, палпитации
С неизвестна честота	Удължаване на QT интервала
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Сухота в устата
Чести (деца под 2-годишна възраст)	диария
Много редки	Болка в корема, гадене, повръщане, диспепсия, диария
Хепато-билиарни нарушения	
Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, повишаване на билирубина хепатит
С неизвестна	Жълтеница



честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много редки	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Чести (деца под две годишна възраст)	треска
Много редки	Реакции на свръхчувствителност (като анафилаксия, ангиоедем, задух, сърбеж, обрив и уртикария)
С неизвестна честота	астения
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишено телесно тегло
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Повишен апетит

Педиатрична популация

Други нежелани лекарствени реакции с неизвестна честота, съобщени по време на постмаркетинговия период при педиатрични пациенти, включват удължаване на QT интервала, аритмия, брадикардия, абнормно поведение и агресия.

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.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Field

4.9 Предозиране

Профилът на нежеланите събития свързани с предозиране, наблюдаван по време на постмаркетингова употреба е подобен на този, наблюдаван при терапевтични дози, като степента на въздействие може да бъде по-висока.

Лечение

В случай на предозиране обмислете стандартни мерки за отстраняване на неабсорбираното активно вещество. Препоръчва се симптоматично и поддържащо лечение. Деслоратадин не се елиминира чрез хемодиализа. Не е известно дали се елиминира чрез перитонеална диализа.



Симптоми

При клинично изпитване с многократно прилагане, при което е приложен деслоратадин до 45 mg (девет пъти повече от терапевтичната доза), не са установени клинично значими ефекти.

Педиатрична популация

Профилът на нежеланите събития, свързани с предозиране, наблюдаван по време на постмаркетингова употреба е подобен на този, наблюдаван при терапевтични дози, като степента на въздействие може да бъде по-висока.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антихистамини за системна употреба, АТС код: R06AX27

Механизъм на действие

Деслоратадин е дълго действащ хистаминов антагонист със селективна периферна H1-рецепторна антагонистична активност, без седативно действие. След перорален прием, деслоратадин блокира селективно периферните хистаминови H1-рецептори, понеже не прониква в централната нервна система.

При *in vitro* изследвания деслоратадин е показал антиалергични свойства. Те включват инхибиране на освобождаване на проинфламаторни цитокини като IL-4, IL-6, IL-8 и IL-13 от човешките мастоцити и базофили, както и инхибиране на експресията на адхезионната молекула Р-селектин върху ендотелните клетки. Клиничното значение на тези наблюдения все още не е напълно изяснено.

Клинична ефикасност и безопасност

Педиатрична популация

Ефикасността на Ефестад перорален разтвор не е проучвана в специални изпитвания при деца. Все пак, безопасността на Ефестад сироп, който съдържа деслоратадин в същата концентрация, е показана при три изпитвания при деца. Деца на възраст от 1 до 11 години, показани за антихистаминова терапия, получавали дневна доза деслоратадин 1,25 mg (при деца от 1 до 5 години) или 2,5 mg (при деца от 6 до 11 години). Лечението е понесено добре, което е документирано чрез клинично-лабораторните изследвания, жизнените показатели и ЕКГ-показателите, включително QTc-интервала. При прием в препоръчаната доза плазмените концентрации на деслоратадин (вж. точка 5.2) са били сравними при деца и възрастни. Така, след като ходът на алергичния ринит и хроничната идиопатична уртикария и профилът на деслоратадин са сходни при деца и възрастни, данните за ефикасността на деслоратадин при възрастни може да се екстраполира и за деца.

Ефикасността на Ефестад сироп не е изследвана при педиатрични изпитвания при деца под 12-годишна възраст.

Възрастни и подрастващи

При клинично изпитване на различни дозови режими при юноши и възрастни, при което са достигнати дозировки от 20 mg дневно в продължение на 14 дни, не са установени статистически или клинично значими ефекти от страна на сърдечно-съдовата система. При клинично-фармакологично изпитване при възрастни и юноши, при което деслоратадин е прилаган на възрастни в доза 45 mg дневно (девет пъти по-висока от терапевтичната доза), не са наблюдавани удължаване на QTc-интервала.



Деслоратадин не прониква лесно в централната нервна система. При контролирани клинични изпитвания, при препоръчителната дневна доза 5 mg за възрастни и юноши, в сравнение с плацебо не е наблюдавана по-висока честота на сънливост. При клинични изпитвания на Ефестад в еднократна дневна доза 7,5 mg при възрастни и юноши не са установени промени в психомоторното поведение. При изпитване на еднократна дневна доза деслоратадин 5 mg дневно при възрастни не са установени промени в стандартните тестове по време на полет, включително и засилване на субективното усещане за сънливост или други свързани с полет показатели. При клинични фармакологични изпитвания на съвместен прием с алкохол не е установено повишаване на свързаната с алкохола промяна в поведението или засилване на сънливостта. Не са установени значими разлики в резултатите от психомоторните тестове между групите, приемащи деслоратадин и тези, приемащи плацебо – както при прием на алкохол, така и без прием на алкохол.

При клинично изпитване с многократно приложение на съвместен прием с кетоконазол и еритромицин не са установени клинично значими промени в плазмената концентрация на деслоратадин.

При възрастни и юноши с алергичен ринит Ефестад таблетки са ефикасни по отношение облекчаване на симптомите – като кихане, сърбеж и секреция от носа, сърбеж и зачервяване на очите, сълезене, както и сърбеж на небцето. Ефестад ефикасно контролира симптомите в продължение на 24 часа. Ефикасността на Ефестад таблетки не е демонстрирана категорично при клинични изпитвания с пациенти в юношеска възраст от 12 до 17 години.

Освен по утвърдената класификация на алергичния ринит като сезонен и целогодишен, в зависимост от продължителността на проява на симптомите той може да бъде класифициран и като интермитентен алергичен ринит и персистиращ алергичен ринит. Интермитентният алергичен ринит се дефинира като наличие на симптоми в продължение на по-малко от 4 дни седмично или в продължение на по-малко от 4 седмици. Персистиращият алергичен ринит се дефинира като наличие на симптоми в продължение на 4 или повече дни седмично и в продължение на повече от 4 седмици.

Ефестад таблетки ефикасно облекчава симптомите на сезонния алергичен ринит, както се вижда от общия скор от въпросника за качество на живот при риноконюнктивит. Най-голямо подобрене се наблюдава в разделите за практически проблеми и ограничаване на ежедневната дейност от симптомите.

Хроничната идиопатична уртикария е била проучена като клиничен модел на уртикариални състояния, тъй като независимо от етиологията, подлежащите патофизиологични механизми са сходни и защото включването на хронично болни пациенти в проспективни проучвания е полезно. Тъй като причинният фактор за всички уртикариални заболявания е освобождаването на хистамин, се очаква деслоратадин да е ефективен по отношение на облекчаване на симптомите и на други свързани с уртикария състояния, освен хроничната идиопатична уртикария, както се препоръчва в клиничните указания.

При две плацебо-контролирани 6-седмични изпитвания при пациенти с хронична идиопатична уртикария Ефестад е бил ефикасен в облекчаването на сърбежа и намаляване на размера и броя на уртиките още в края на първия дозов интервал. При всяко едно от изпитванията ефектът се е поддържал през целия 24-часов дозов интервал. Както и при други изпитвания на антихистамини за хроничната идиопатична уртикария, малък брой от пациентите, идентифицирани като неотговарящи на антихистамини, са били изключвани. Облекчаване на сърбежа с над 50% е наблюдавано при 55% от пациентите, лекувани с деслоратадин, в



сравнение с 19% от пациентите, получили плацебо. Лечението с Ефестад е намалило значително нарушението на ритъма на сън и бодърстване, измерено по четири-точкова скала, използвана за оценка на тези променливи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При възрастни и юноши деслоратадин може да бъде открит в плазмата 30 минути след приема му. Деслоратадин има добра резорбция, като максимална плазмена концентрация се постига приблизително след 3 часа. Полуживотът на терминалната фаза е приблизително 27 часа. Степента на кумулиране на деслоратадина е в зависимост от неговия плазмен полуживот (27 часа) и еднократния дневен прием. Бионаличността на деслоратадин е пропорционална на дозата в интервала от 5 до 20 mg.

В серия от фармакокинетични и клинични изпитвания при 6% от пациентите е постигната по-висока плазмена концентрация на деслоратадин. Процентът на пациенти с фенотип на бавни метаболитори е бил сравним при възрастни (6%) и при деца на възраст от 2 до 11 години (6%), като по-голям е бил процентът сред чернокожи (18% от възрастните и 16% от децата), отколкото при хора от кавказката раса (2% от възрастните и 3% от децата).

При фармакокинетично изпитване с многократно приложение, проведено с таблетна форма при здрави възрастни хора, четири от участниците са били бавни метаболитори на деслоратадин. При тях е установена 3 пъти по-висока максимална плазмена концентрация (C_{max}) на седмия час с полуживот на терминална фаза приблизително 89 часа.

Подобни фармакокинетични параметри са наблюдавани при фармакокинетично изпитване с многократно приложение, проведено със сироп при деца бавни метаболитори на възраст от 2 до 11 години, с диагноза алергичен ринит. Експозицията (площта под кривата на плазмената концентрация, AUC) към деслоратадин е била около 6 пъти по-висока, а C_{max} – 3 до 4 пъти по-висока на 3-6 час при плазмен полуживот приблизително 120 часа.

Експозицията е била еднаква при възрастни и деца бавни метаболитори при приемане на съобразена с възрастта доза. Цялостният профил на безопасност при тези хора не е бил различен от този на общата популация. Ефектите на деслоратадин при бавни метаболитори на възраст под 2 години не са проучени.

Разпределение

Деслоратадин се свързва в умерена степен (83-87 %) с плазмените протеини. Няма данни за клинично значимо кумулиране на активното вещество при еднократен дневен прием на 5 до 20 mg деслоратадин от възрастни и юноши в продължение на 14 дни.

При кръстосано изпитване с еднократно приложение на деслоратадин таблетки и сироп е установено, че двете лекарствени форми са биоеквивалентни. Понеже Ефестад перорален разтвор съдържа деслоратадин в същата концентрация, не е необходимо провеждане на изпитвания за биоеквивалентност и се очаква пероралният разтвор да е еквивалентен на сиропа и таблетките.

При отделни изпитвания на еднократни дози деслоратадин в препоръчаната доза, при деца са установени AUC и C_{max}, сравними с тези при възрастни, приели доза от 5 mg деслоратадин сироп.

Биотрансформация

Ензимът отговорен за метаболизирането на деслоратадин все още не е идентифициран и следователно някои лекарствени взаимодействия с други лекарствени продукти не може да бъдат



напълно изключени. Деслоратадин не инхибира CYP3A4 *in vivo*, а в *in vitro* проучванията е показано, че лекарственият продукт не инхибира CYP2D6 и не е субстрат, нито инхибитор на Р-гликопротеина.

Елиминиране

В проучване с еднократна доза от 7,5 mg деслоратадин, не е била установена зависимост на разпределението на деслоратадин от вида на храната (богата на мазнини, висококалорична закуска). В друго проучване, приемът на сок от грейпфрут не е оказал влияние върху разпределението на деслоратадин.

Пациенти с бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на деслоратадин е сравнена при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) с тази при здрави хора в проучване с единична доза и проучване с многократно прилагане. В проучването с единична доза, експозицията на деслоратадин е била приблизително 2 и 2,5 пъти по-висока при участници с лека степен до умерена и тежка степен на ХБН, сравнена с тази при здрави участници. В проучването с многократно прилагане, стационарно състояние е достигнато след 11-ия ден и експозицията на деслоратадин е около 1,5 пъти по-висока при участници с лека до умерена степен на ХБН, и около 2,5 пъти по-висока при участници с тежка степен на ХБН, в сравнение със здравите участници. И при двете проучвания не са установени клинично значими промени в експозицията (AUC и C_{max}) на деслоратадин и 3-хидроксидеслоратадин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Деслоратадин е основният активен метаболит на лоратадин. Неклинични изпитвания на деслоратадин и лоратадин са показали, че няма качествена и количествена разлика в профила на токсичност на деслоратадин и лоратадин при сравними нива на експозиция към деслоратадин.

Неклиничните данни за деслоратадин не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, репродуктивна токсичност. Липсата на карциногенен потенциал е демонстрирана при изпитвания на деслоратадин и лоратадин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол, течен, (E420) (некрystalизиращ)

Пропиленгликол

Лимонена киселина монохидрат

Натриев цитрат

Хипромелоза 2910

Сукралоза (E955)

Динатриев едетат

Плодов аромат

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

След първото отваряне разтворът трябва да се използва до 4 месеца.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ефстад перорален разтвор се опакова в бутилки от тъмно стъкло клас III, със защитена от деца пластмасова капачка на винт с многослойно полиетиленово покритие, съдържащи 50, 60, 100, 120, 150 и 300 ml. Всяка бутилка е поставена в картонена кутия, съдържаща мерителна лъжичка с означени дози от 2,5 ml и 5 ml или спринцовка за перорални форми с обем 5 ml и деления през 0,5 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20170123

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

Дата на първо разрешаване: 28.03.2017

Дата на последно подновяване: 12.04.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2022

