

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ноотропил 800 mg филмирани таблетки
Nootropil 800 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg пирацетам (piracetam)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, продълговати, филмирани таблетки с делителна черта, маркирани с N/N.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

- Симптоматично лечение на психо-органичен синдром със следните прояви: нарушение на паметта, нарушения на вниманието и липса на мотивация.
- Лечение на кортикален миоклонус, самостоятелно или в комбинация.
- Лечение на вертиго и свързаните с него нарушения на равновесието, с изключение на замаяност от вазомоторен или психичен произход.
- За профилактика и ремисия на сърповидно-клетъчна вазо-оклузивна криза.

Деца:

- Лечение на дислексия в комбинация с подходящи мерки, като говорна терапия.
- За профилактика и ремисия на сърповидно-клетъчна вазо-оклузивна криза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

В зависимост от показанията са определени следните дневни дози:

Симптоматично лечение на психо-органични синдроми

Препоръчаната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделени на два или три приема.

Лечение на миоклонус с кортикален произход

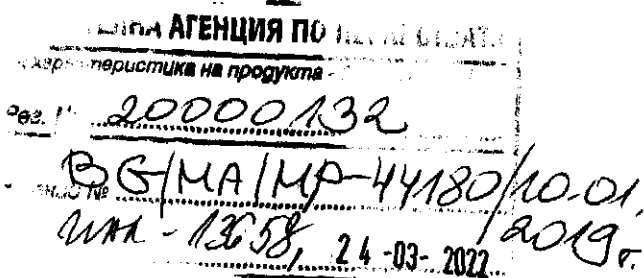
Дневната доза трябва да започне с 7,2 g и да се увеличава с 4,8 g на всеки три или четири дни до максимума от 24 g, разпредена на два или три приема. Лечението с другите противомиоклонични лекарствени продукти трябва да се запази в същата доза. В зависимост от постигнатия клиничен резултат, ако е възможно, дозировката на другите подобни лекарства трябва да се намали.

Веднъж започнало, лечението с пирацетам трябва да продължи докато продължава и първоначалното церебрално заболяване.

При пациенти с остър епизод, спонтанна еволюция може да се получи след време, затова на всеки 6 месеца трябва да се опитва намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Това трябва да става чрез намаляване дозата на пирацетам с 1,2 g на всеки два дни (на всеки три или четири дни при синдром на Lance и Adams, за да се предотврати възможността за внезапно влошаване или възобновяване на пристъпите).

Лечение на вертиго

Препоръчаната дневна доза варира от 2,4 g до 4,8 g, разделена на два или три приема.



За профилактика и ремисия на сърповидно-клетъчна вазо-оклузивна криза

Препоръчаната дневна доза за профилактика е 160 mg/kg, перорално, разделена на четири приема. Препоръчаната дневна доза за ремисия е 300 mg/kg, интравенозно, разделена на четири приема (използват се формите за инжекционно и инфузионно приложение).

Доза по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием е възможно да доведе до подновяване на кризата.

Педиатрична популация

За профилактика и ремисия на сърповидно-клетъчна вазо-оклузивна криза

Препоръчаната дневна доза за профилактика е 160 mg/kg. Препоръчаната дневна доза за ремисия е 300 mg/kg, интравенозно.

Доза по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием е възможно да доведе до подновяване на кризата.

Пирацетам може да се прилага при деца над 3 години, страдащи от сърповидно-клетъчна анемия в режима на препоръчаните дневни дози (mg/kg). Пирацетам е прилаган в ограничен брой деца от 1 до 3 години.

Лечение на дислексия в комбинация с говорна терапия

При деца от 8 години и юноши препоръчаната дневна доза е около 3,2 g, разделени на два приема.

Старческа възраст

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (вж. по-долу "Пациенти с бъбречно увреждане").

Продължителното лечение при пациенти в старческа възраст изисква редовен контрол на креатининовия клирънс с цел адаптиране на дозата при необходимост.

Пациенти с бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. Използвайте приложената таблица за адаптиране на дозата. За прилагането на тази таблица е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента (CLcr), изразен в ml/min. CLcr (ml/min) може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ при жени})$$

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	≥ 80	Обичайна дневна доза, 2 до 4 приема
Лека	50 - 79	2/3 от обичайната дневна доза, 2 или 3 приема
Умерена	30 - 49	1/3 от обичайната дневна доза, 2 приема
Тежка	< 30	1/6 от обичайната дневна доза, еднократно
Краен стадий на бъбречна недостатъчност	--	противопоказно

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти само с чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане (вж. по-горе "Пациенти с бъбречно увреждане").

Начин на приложение

Пирацетам се прилага перорално и може да се приема с или без храна. Филмираните таблетки се поглъщат с течност. Препоръчва се дневната доза да се раздели на два до четири приема.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към пирацетам или към други пиридинови производни, както и към някое от помощните вещества.

Пирацетам е противопоказан при пациенти с церебрална хеморагия.

Пирацетам е противопоказан при пациенти в краен стадий на бъбречно увреждане.

Пирацетам не трябва да се използва при пациенти с хорей на Хънтингтон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху тромбоцитната антиагрегация

Поради ефекта на пирацетам върху тромбоцитната агрегация (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства), се препоръчва повишено внимание при пациенти с тежък кръвоизлив, пациенти с риск от кървене, като например стомашно-чревна язва, пациенти с нарушения на хемостазата, пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт, пациенти след големи хирургични интервенции, включително дентална хирургия, както и пациенти, приемащи лекарства, като антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, включително ниска доза ацетилсалицилова киселина.

Бъбречна недостатъчност

Пирацетам се елиминира през бъбреците, поради това е необходимо специално внимание в случаи на бъбречна недостатъчност, (вж. точка 4.2 Дозировка).

Старческа възраст

Продължителното лечение при пациенти в старческа възраст изисква редовен контрол на креатининовия клирънс с цел адаптиране на дозата при необходимост (вж. точка 4.2 Дозировка).

Прекъсване

Трябва да се избягва рязкото прекъсване на лечението при пациенти с миоклонус, тъй като това може да доведе до внезапно влошаване или възобновяване на пристъпите.

Сърповидни клетки

При сърповидно-клетъчното показание, доза по-ниска от 160 mg/kg или нередовен прием е възможно да доведе до подновяване на кризата.

Предупреждения свързани с помощните вещества

Това лекарство съдържа около 46 mg натрий за 24 g пирацетам, които са еквивалентни на 2,3% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да вземе под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Хормони на щитовидната жлеза

При едновременно лечение с тироиден екстракт ($T_3 + T_4$) е съобщено за поява на обърканост, раздразнителност и смущения в съня.

Аценокумарол

Публикуваните резултати от единично сляпо проучване при пациенти с тежка хронична венозна тромбоза показват, че пирацетам 9,6 g/d не променя необходимата доза аценокумарол за достигане на INR 2,5 до 3,5, но сравнено със самостоятелния ефект на аценокумарол, прибавянето на пирацетам 9,6 g/d значително намалява тромбоцитната агрегация, освобождаването на β -тромбоглобулин, нивата на фибриногена и факторите на Willenbrand (VIII: C; VIII: vW : Ag; VIII: vW : RCo), както и намалява вискозитета на кръвта и плазмата.

Фармакокинетични взаимодействия

Възможността за лекарствени взаимодействия в резултат на промени във фармакокинетиката е малка, тъй като приблизително 90% от дозата на пирацетам се отделя с урината в непроменен вид.

In vitro, пирацетам не инхибира изоформите на главния човешки чернодробен кофактор CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 4A9/11) при концентрации 142, 426 и 1422 μ g/ml.



При концентрация 1422 µg/ml е наблюдаван малък инхибиторен ефект на CYP 2A6 (21%) и на 3A4/5 (11%). Въпреки това K_i стойностите за инхибиране на тези две CYP изоформи трябва значително да надвишават 1422 µg/ml. Ето защо не се очакват метаболитни взаимодействия на пирацетам с други лекарства.

Антиепилептични лекарства

Дневна доза от 20 g пирацетам повече от 4 седмици не променя пика и серумните нива на антиепилептичните лекарства (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон и валпроат) при пациенти с епилепсия, приемащи постоянни дози.

Алкохол

Едновременния прием на алкохол не променя серумните нива на пирацетам, както и нивата на алкохола не се променят при 1,6 g перорална доза пирацетам.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на пирацетам при бременни жени. Проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Пирацетам преминава плацентарната бариера. Нивата у новородени са приблизително 70% до 90% от тези у майката. Пирацетам не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост, когато ползата надвишава риска и клиничното състояние на бременната майка изисква лечение с пирацетам.

Кърмене

Пирацетам се отделя в човешката кърма. Затова пирацетам не трябва да се прилага по време на кърмене или кърменето трябва да се преустанови докато се провежда лечение с пирацетам. Трябва да се вземе решение дали да се спре лечението с пирацетам като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини, което трябва да се има предвид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщение на профила на безопасност

Наличните данни за безопасност от двойно-слепи плацебо-контролирани клинични или фармакоклинични проучвания (взети от UCB Documentation Data Bank June 1997), включващи повече от 3000 пациенти, приемали пирацетам, независимо от показанията, лекарствената форма, дневната доза или популационните характеристики.

б. Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клиничните изпитвания и от пост-маркетинговия опит, са изброени в следващата таблица по системно - органна класификация и по честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Данните от пост-маркетинговия опит са недостатъчни, за да подкрепят оценката за честота им в третираната популация.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: хеморагични нарушения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактична реакция, свръхчувствителност



Психични нарушения

Чести: нервност

Нечести: депресия

С неизвестна честота: възбуда, тревожност, обърканост, халюцинации

Нарушения на нервната система

Чести: хиперкинезия

Нечести: сомнолентност

С неизвестна честота: атаксия, нарушения в равновесието, влошаване на епилепсията, главоболие, безсъние

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: вертиго

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: болка в корема, болка в горната част на корема, диария, гадене, повръщане

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: ангионевротичен едем, дерматит, пруритус, уртикария

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

Изследвания

Чести: повишаване на теллото

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

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма допълнителни нежелани лекарствени реакции, конкретно свързани с предозиране с пирацетам.

Най-голямото съобщено предозиране с пирацетам е след перорално приемане на 75 g. Кървава диария с коремни болки, най-вероятно свързани с прекомерно висока доза на сорбитол, съдържаща се в приетата форма.

Мерки при предозиране

След остро, значително предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. Няма специфичен антидот на пирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефективността на отделяне на пирацетама при диализа е от 50 до 60%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Ноотропни средства, АТС код: N06ВХ03. Активното вещество пирацетам е пирилодон (2-охо-1-путолидин-ацетамиде), циклично производно на гама-аминомаслената киселина (GABA).

Наличните данни предполагат, че основния механизъм на действие на пирацетам не е нито клетъчен, нито органоспецифичен. Пирацетам се свързва физически в зависимост от дозата с полярната глава на фосфолипидната мембрана, като предизвиква възстановяване на ламеларната структура на мембраната, характеризиращо се с образуване на подвижен лекарство-фосфолипиден комплекс. Това вероятно обяснява подобряването на мембранната устойчивост, възможността на мембранните и трансмембранни протеини да поддържат и възстановяват три-измерната структура или да проявяват техния ефект. Пирацетам има невронален и васкуларен ефект.

Невронален ефект

На ниво неврони пирацетам проявява своята мембранна активност по различни пътища. При животните, пирацетам подобрява много видове невротрансмисия, предимно чрез постсинаптично моделиране на рецепторната плътност и активност. При животни и хора функциите, включени в познавателните процеси като обучение, памет, внимание и съзнание са подобрили, както при нормалните индивиди, така и при състояния на недостатъчност, без проява на седативни и психостимулиращи ефекти. Пирацетам запазва и възстановява познавателните способности при животни и хора след различни увреждания на главния мозък като хипоксия, интоксикации и електроконвулсивна терапия. Той предпазва от предизвиканите от хипоксията промени в мозъчната функция и дейност, оценени посредством енцефалография (ЕЕГ) и психометрични изследвания.

Васкуларен ефект

Пирацетам проявява своя хемореологичен ефект върху тромбоцитите, еритроцитите и стената на съдове чрез увеличаване на пластичността на еритроцитите и чрез намаляване на тромбоцитната агрегация, еритроцитната адхезия към стените на съдовете и капилярния вазоспазм.

- Ефекти върху еритроцитите:

При пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, пирацетам подобрява пластичността на еритроцитната мембрана, намалява вискозитета на кръвта и предпазва от образуване на формации.

- Ефекти върху тромбоцитите:

В отворено проучване при здрави доброволци и пациенти с феномена на Raynaud увеличаването на дозата на пирацетам до 12 g е било свързано с дозо-зависимо намаление на функциите на тромбоцитите в сравнение със стойностите преди лечението (тест за агрегацията, индуцирана от ADP, колаген, епинефрин и освобождаване на β TG), без значителна промяна в броя на тромбоцитите. В тези проучвания пирацетам удължава времето на кръвене.

- Ефекти върху кръвоносните съдове:

В проучвания при животни, пирацетам инхибира вазоспазма и противодейства на ефекта на множество спазмогенни вещества. Той няма вазодилатиращо действие и не предизвиква феномена на "отнемане", нито намалява, нито увеличава кръвотока, нито има хипотензивен ефект. При здрави доброволци, пирацетам намалява адхезията на еритроцитите към ендотела, както и притежава пряк стимулиращ ефект върху синтезата на простаглицлините в здравия ендотел.

- Ефекти върху факторите на кръвосъсирването:

При здрави доброволци, сравнени със стойностите преди лечението, пирацетам до 9,6 g намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrand (VIII: C; VIII R : AG; VIII R : vW) с 30 до 40% и увеличава времето на кръвене. При пациенти с първичен или вторичен феномен на Reynaud, сравнени със стойностите преди лечението, пирацетам 8 g/d в продължение на 6 месеца намалява плазмените нива на фибриногена и факторите на Willebrand (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW (RCF)) с 30 до 40%, намалява плазменния вискозитет и увеличава времето на кръвене.

Друго проучване при здрави доброволци не показва статистически значима разлика между пирацетам (до 12 g два пъти дневно) и плацебо по отношение на ефектите му върху хемостатичните параметри и времето на кръвене.



5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на пирacetам е линеен, независещ от времето и с ниска вътреиндивидуална вариабилност за широк дозов диапазон. Това е в съответствие с високия пермеабилитет, висока разтворимост и минималния метаболизъм на пирacetам. Плазменото време на полуживот на пирacetам е 5 часа. То е подобно при възрастни доброволци и пациенти. То е удължено при хора в старческа възраст (главно поради нарушен бъбречен клирънс) и такива с бъбречно увреждане. Постоянни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни от приемането.

Абсорбция

Пирacetам се абсорбира бързо и в голяма степен след перорално приложение. При здрави лица пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Абсолютната бионаличност на пирacetам при пероралната форма е близка до 100%. Храната не оказва ефект върху степента на абсорбция на пирacetам, но намалява C_{max} с 17% и увеличава t_{max} от 1 до 1,5 часа. Пиковите концентрации са съответно 84 $\mu\text{g/ml}$ и 115 $\mu\text{g/ml}$ след прилагане на единична перорална доза от 3,2 g и многократно, три пъти дневно приложение, на доза от 3,2 g.

Разпределение

Пирacetам не се свързва с плазмените протеини и обема му на разпределение е приблизително 0,6 l/kg. Пирacetам преминава кръвно-мозъчната бариера и е измерен в цереброспиналната течност след интравенозно приложение. В цереброспиналната течност t_{max} се достига около 5 часа след приема, а времето на полуживот е около 8,5 часа. При животни най-високите концентрации на пирacetам в мозъка са установени в церебралния кортекс (фронтален, париетален и окципитален дял), в кортекса на церебелума и базалните ганглии. Пирacetам дифузира във всички тъкани с изключение на мастната тъкан, преминава плацентарната бариера и преминава през мембраните на отделни еритроцити.

Метаболизъм

Пирacetам не се метаболизира в човешкото тяло. Тази липса на метаболизъм обяснява удълженото плазмено време на полуживот при анурични пациенти и високото му съдържание в урината.

Елиминиране

Плазменият полуживот на пирacetам е около 5 часа, както след интравенозно, така и след перорално приложение. Общия телесен клирънс е 80-90 ml/min. Главния път на екскреция е чрез урината и е около 80 до 100% от приетата доза. Пирacetам се отделя чрез гломерулна филтрация.

Линейност

Фармакокинетиката на пирacetам е линейна при дози от 0.8 до 12 g. Времето на полуживот и клирънса не се променят в зависимост от дозата и продължителността на лечението.

Характеристики на пациента

Пол

В проучване за биеквивалентност при доза 2,4 g, C_{max} и AUC са приблизително 30% по-високи при жените (N=6), в сравнение с мъжете (N=6). Въпреки това стойностите на клирънса, в зависимост от телесното тегло са сравними.

Раса

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за влиянието на расата. Кръстосано сравняване при проучване, включващо представители на бялата и азиатската раса показва, че фармакокинетиката на пирacetам е сравнима при двете раси. Тъй като отделянето на пирacetам става главно през бъбреците, а между представителите на отделните раси не съществуват значими различия по отношение на креатининовия клирънс, фармакокинетични различия дължащи се на расата не се очакват.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст времето на полуживот на пирacetам е увеличено и това е свързано с намалената бъбречна функция при тази група пациенти (вж. точка 4.2 Дозировка).

Деца

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца.

Бъбречно увреждане



Клирънсът на пирacetам корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва промяна на дозата в зависимост от креатининовия клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 Дозировка). При анурични пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, времето на полуживот на пирacetам е удължено до 59 часа. По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 50 до 60% от пирacetам.

Чернодробно увреждане

Не е проучено влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на пирacetам. Тъй като 80 до 100% от приетата доза се отделя чрез урината в непроменен вид, не се очаква значителен ефект върху отделянето на пирacetам в случай на чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че пирacetам има нисък токсичен потенциал. Проучвания с единична перорална доза от 10g/kg при мишки, плъхове и кучета не показват необратима токсичност. При изследване за хронична токсичност, след повтарящи се дози при мишки (до 4,8 g/kg/ден) и плъхове (до 2,4 g/kg/ден) не е установена специфична органна токсичност. Леки стомашно-чревни нарушения (повръщане, промяна в консистенцията на изпражненията, повишена консумация на вода) са наблюдавани при перорално приемане на пирacetам от кучета в продължение на 1 година при увеличаване на дозата от 1 до 10 g/kg/ден. Подобно интравенозното прилагане до 1 g/kg/ден за 4-5 седмици на плъхове и кучета не довежда до токсичност.

In vitro и *in vivo* проучванията не установяват генотоксичен или карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Макрогол 6000

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Кроскармелоза натрий

Филмово покритие:

Хидроксипропилметилцелулоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

Макрогол 6000.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

Ефекти върху диагностични изследвания (тестове): не са известни.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Лекарственият продукт е опакован в PVC/алуминий блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 30, 60 и 100 филмирани таблетки.

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

UCB Pharma SA, Allee de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000132

9. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС:

“Беста Мед” ЕООД, ул. „Кънчо Скорчев“ №8, 5350 Трявна, България

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 юни 2000г.

Дата на последно подновяване: 24 октомври 2011г.

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2021

