

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190292
Разрешение №	67872, 18-02-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алпростадил Ромфарм 20 микрограма прах за инфузионен разтвор
Alprostadil Rompharm 20 micrograms powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон съдържа 20 микрограма алпростадил (alprostadil) (под формата на комплекс с алфадекс).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.
Бял или почти бял прах, без видими агломерати.

pH на готовия разтвор: 4.0 - 6.5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на периферна артериална оклузивна болест - III и IV стадий (класификация на Fontaine) при пациенти, които не са подходящи за реваскуларизация или при които реваскуларизацията е била неуспешна.
Алпростадил Ромфарм е показан при възрастни.
Не се препоръчва интравенозно приложение при периферна артериална оклузивна болест, стадий IV.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Не се препоръчва интравенозно приложение при периферна артериална оклузивна болест (ПАОБ), стадий IV.

Интравенозно приложение при стадий III

Въз основа на настоящата информация, за интравенозното приложение на алпростадил е подходяща следната схема на дозиране:
Съдържанието на 2 флакона Алпростадил Ромфарм (40 µg или 0,04 mg алпростадил) се разтваря в 50-250 ml физиологичен разтвор и полученият разтвор се влива i.v. в продължение на 2 часа (което се равнява на 333 ng/min: скорост на инфузията 0.4 – 2 ml/min; количество от 50 ml трябва да се прилага посредством инфузионна помпа).
Дозата се прилага i.v. два пъти дневно.

Друга възможност е интравенозно приложение, използвайки 3 флакона Алпростадил Ромфарм (60 µg или 0,06 mg алпростадил) да се разтворят в 50-250 ml физиологичен разтвор и да се вливат i.v. в продължение на 3 часа, веднъж дневно (= 333 ng/min: скорост на инфузията 0.3 – 1.4 ml/min; количество от 50 ml трябва да бъде прилагано посредством инфузионна помпа).

Интраартериално приложение при стадий III и IV

Въз основа на настоящата информация, за интраартериалното приложение на Алпростадил Ромфарм е подходяща следната схема на дозиране:



Съдържанието на 1 флакон Алпростадил Ромфарм (равняващо се на 20 µg или 0,02 mg алпростадил) се разтваря в 50 ml физиологичен разтвор. Първоначалната доза се прилага интраартериално като ½ флакон от Алпростадил Ромфарм равняващо се на 10 µg алпростадил се прилага веднъж дневно посредством перфузор (= 83 to 167 ng/min за инфузия със скорост 0.8 ml/min или 42 до 83 ng/min за инфузия от 0.4 ml/min). Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена до един флакон Алпростадил Ромфарм (20 µg или 0,02 mg алпростадил) със същата продължителност на инфузията (= 333 ng/min за инфузия на 0.8 ml/min или 167 ng/min за инфузия на 0.4 ml/min).

Приложението е интраартериално веднъж дневно.

Ако интраартериалното вливане се прилага през постоянен катетър, в зависимост от поносимостта и тежестта на заболяването, се препоръчва дозировка от 0.1-0.6 ng/kg телесно тегло за минута, посредством инфузионна помпа в продължение на 12 часа (съответно равняващо се на ¼- 1 ½ флакона Алпростадил Ромфарм 0,02 mg или 20 микрограма).

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция (креатинин > 1.5 mg/dl, GFR < 90 ml/min), лечението трябва да започне с 1 флакон Алпростадил Ромфарм (0,02 mg или 20 µg алпростадил) два пъти дневно в продължение на 2 часа. В зависимост от клиничната картина, дозата може да бъде увеличена до „нормална доза“, както е описано по-горе. При пациенти с бъбречно заболяване и сърдечно болни, обемът на инфузионния разтвор трябва да се ограничи до 50-100 ml дневно и инфузиите следва да се прилагат посредством инфузионна помпа.

Чернодробно увреждане

Алпростадил Ромфарм е противопоказан при пациенти с признаци на остро чернодробно увреждане или при наличие на тежко чернодробно заболяване.

Старческа възраст

При пациенти над 65 години лечението трябва да се прилага съобразно основната схема на дозиране.

Педиатрична популация

Алпростадил Ромфарм е противопоказан при деца и юноши под 18 годишна възраст (виж точка 4.3).

По време на лечението

Три седмици след започване на лечението, трябва да се направи оценка дали продължаването му е от полза за пациента. При липса на терапевтичен отговор, лечението трябва да се преустанови. Продължителността на терапията не трябва да бъде повече от 4 седмици.

Начин на приложение

За интравенозна или интраартериална инфузия за разреждане и разтваряне на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Инструкции за приложение

За инструкции за разтваряне на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Разтворът за инфузия трябва да бъде приготвен непосредствено преди употреба. Готовият разтвор за инфузия Алпростадил Ромфарм ако не бъде използван до 12 часа след неговото приготвяне, трябва да се изхвърли.

В случай на поява на нежелани реакции, скоростта на инфузия трябва да се намали или бързо да се спре прилагането. Когато се използва инфузионна помпа, от първостепенно значение е да не се допускат мехурчета въздух в инфузионния сак или спринцовката.

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Нарушение на сърдечната функция, като сърдечна недостатъчност клас III и IV по New York Heart Association (NYHA);
- Пациенти с хемодинамично зависима аритмия;
- Пациенти с исхемична болест на сърцето с лош контрол;
- Пациенти с неконтролирана сърдечна недостатъчност;
- Анамнеза за инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент през последните шест месеца;
- Тежка хипотония;
- Клинично или рентгенографски доказан белодробен оток или анамнеза за белодробен оток при пациенти със сърдечна недостатъчност;
- Тежка форма на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или белодробна венооклузивна болест (БВОБ);
- Дисеминирана белодробна инфилтрация;
- Пациенти с нарушена бъбречна функция (олигоанурия);
- Пациенти с признаци за остро чернодробно увреждане (повишени трансаминази или гама-GT) или с установено тежко чернодробно увреждане (включително история за такова);
- Склонност към кървене, каквото е при пациенти със стомашна или дуоденална язва, или множествени травми;
- Стеноза на аортната или митралната клапа и/или клапна недостатъчност;
- състояние след раждане;
- Пре- и пост-оперативни състояния;
- Бременност, кърмене и пациентки, които се опитват да забременеят;
- Педиатрична популация;
- Общи противопоказания за инфузионно лечение (като застойна сърдечна недостатъчност, белодробен или мозъчен оток и хиперхидратация).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Алпростадил трябва да се прилага само от лекари, които имат опит в лечението на периферна артериална оклузивна болест, компетентни са в проследяването на сърдечно-съдовите функции и разполагат с необходимите за това условия. Пациентите, приемащи алпростадил трябва да бъдат внимателно проследявани при приложението на всяка доза. Необходимо е да се извършват чести проверки на сърдечно-съдовата система, в това число и на кръвното налягане, сърдечната честота и баланса на течностите.

Предпазни мерки при приложение

За да се избегнат симптомите на хиперхидратация е необходимо инфузионния обем на Алпростадил Ромфарм да не надвишава 50 - 100 ml/ден (инфузионна помпа) и трябва да се спазва стриктно продължителността на инфузията, както е посочено в точка 4.2. Когато е показано, трябва да има стриктно проследяване на сърдечната функция (напр. пулс, кръвно налягане), телесно тегло, баланс на течностите, измерване на централното венозно налягане или ЕКГ.

При пациентите с увредена сърдечна дейност, които едновременно са на антихипертензивна терапия или такива с ИБС, показателите за сърдечно-съдовата дейност трябва стриктно да се проследяват по време на лечението с алпростадил.

Пациенти с периферен оток или бъбречно увреждане (серумен креатинин >1.5 mg/dl) трябва внимателно да бъдат наблюдавани (напр. изследвания за баланс на течностите и на бъбречната функция).

Алпростадил не трябва да се прилага под формата на болус инжекция.



Въпреки, че от наличния досега опит няма данни за относително негативни ефекти, алпростадил трябва да се прилага с повишено внимание при следните съпътстващи болестни състояния:

- Тежко бъбречно увреждане;
- Неконтролиран захарен диабет;
- Тежка мозъчно-съдова недостатъчност;
- Тромбоцитоза (брой на тромбоцитите над 400 000/микролитър);
- Периферна полиневропатия;
- Анамнеза за холелитиаза;
- Стомашна язва или анамнеза за язви;
- Глаукома;
- Епилепсия.

Алпростадил е противопоказан при жени, които се опитват да забременеят (виж точка 4.3).

Педиатрична популация

Алпростадил Ромфарм е противопоказан при деца и подрастващи под 18 годишна възраст (виж точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради действието *in vitro* на алпростадил като слаб инхибитор на тромбоцитната агрегация, е необходимо повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитната агрегация. Алпростадил може да усилва ефекта на лекарствата, понижаващи кръвното налягане (напр. антихипертензивни лекарства, вазодилататори), затова при пациенти, приемащи такива лекарства, трябва да се извършва внимателно наблюдение на кръвното налягане.

Поради инхибиращия ефект върху тромбоцитната агрегация, алпростадил може да засили действието на противосъсирващите и фибринолитични средства. Ефикасността на лекарствените продукти, използвани за лечение на ИБС, може да е повишена.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Пациентки с детероден потенциал /контрацепция при жени

Жени с детероден потенциал, които ще приемат алпростадил, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.

Бременност

Алпростадил Ромфарм не трябва да се прилага при жени, които се опитват да забременеят, бременни жени или кърмещи майки (вижте точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Алпростадил Ромфарм е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Проведени са предклинични изпитвания за фертилитет и при препоръчителната клинична дозировка за алпростадил не се очакват ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Алпростадил може да причини понижаване на систоличното кръвно налягане и може да повлияе в умерена степен на способността за шофиране и работа. Пациентите трябва да се предупредят за тази вероятност и да бъдат уведомени за необходимо повишено внимание при шофиране на автомобил или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Класификацията на нежеланите реакции е според следната конвенция: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100$, $<1/10$), нечести ($>1/1000$, $<1/100$), редки ($>1/10000$, $<1/1000$), много редки ($<1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Наблюдавани са много отклонения в лабораторните показатели по време на лечението, които са обратими и се нормализират след приключване на терапията.

Нечести: повишение на стойностите на С-реактивен протеин

Редки: промени в броя на левкоцитите; повишен брой тромбоцити, тромбоцитопения

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипокалиемия

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Нечести: замаяност, астения, умора

Редки: състояние на обърканост, конвулсии с церебрален произход

С неизвестна честота: цереброваскуларен инцидент

Сърдечни нарушения

Нечести: промени в кръвното налягане (особено хипотония), тахикардия, ангина пекторис, сърцебиене

Редки: аритмия, двукамерна сърдечна недостатъчност

С неизвестна честота: инфаркт на миокарда

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Апнеа

Редки: остър белодробен оток, брадипнея, хиперкапния

С неизвестна честота: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: стомашно-чревни реакции (гадене, повръщане, диария, коремна болка, анорексия); стимулиращи перисталтиката свойства на алпростадил (диария, гадене и повръщане);

Редки: мукозна хиперплазия на антрума, възможна обструкция на пилора

С неизвестна честота: стомашно-чревен кръвоизлив

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Промени в стойностите на чернодробните ензими, повишение в стойностите на чернодробните ензими (трансаминазите).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: зачервяване, оток, зачервяване на лицето

Нечести: алергични реакции (кожна свръхчувствителност като обрив, сърбеж, дискомфорт в ставите, фебрилни реакции, изпотяване, студени тръпки, топли вълни, треска)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Болка в ставите

Много редки: Обратима хиперостоза на дългите кости след терапия продължила повече от 2-4 седмици

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: болка, главоболие, след интраартериално приложение: усещане за затопляне, усещане за подуване, локализиран оток, парестезия, екхимоза

Нечести: след интравенозно приложение: усещане за затопляне, усещане за подуване, локализиран оток или оток на крайника на инфузия, зачервяване на вената на инфузия, флебит, парестезия



Нежеланите реакции са обратими и могат да бъдат избегнати чрез понижаване на дозата
Редки: тромбоза на мястото на инжектиране, локализиран кръвоизлив
Много редки: анафилактични / анафилактоидни реакции

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 на предозиране

В случай на предозиране на алпростадил може да настъпят нежелани реакции, вследствие на вазодилатирания ефект, хипотония с рефлексна тахикардия. Други симптоми може да бъдат: вазовагален синкоп с бледност, потене, гадене и повръщане.

Локалните симптоми може да са: болка, оток, зачервяване по вената на инфузия.

Терапия на предозиране

Лечението на предозиране е симптоматично и обикновено не е необходимо, тъй като алпростадил се метаболизира бързо.

В случай на предозиране, или ако се появят симптоми на предозиране, инфузията трябва да се намали. В случай на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и краката му да се поставят в повдигнато положение. В случай на тежки сърдечно-съдови реакции (напр. исхемия на миокарда, сърдечна недостатъчност), инфузията трябва да се спре незабавно. Ако симптомите продължават, трябва да се направят кардиологичен преглед или функционални изследвания, както и да се започне подходящо лечение и ако е необходимо да се предприемат спешни мерки/ лечение по спешност.

Пациентите трябва да бъдат изписвани само в стабилно сърдечно-съдово състояние.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други сърдечни препарати, Простагландини, АТС код: C01EA01

Механизъм на действие

Простагландин E1 (PGE1) стимулира нарушената микроциркулация на кръвта в исхемичните крайници чрез релаксация на артериолите и прекапилярните сфинктери. Той подобрява притока на кръв чрез увеличаване на деформабилитета на еритроцитите и намалява еритроцитната агрегация. Активирането на тромбоцитите се инхибира ефективно поради инхибиране на агрегацията, деформабилитета и секрецията на вещества от гранулозните им клетки. Едновременно с това фибринолитичната активност се засилва в резултат на стимулация на плазминогенния активатор.

PGE1 инхибира синтеза на холестерол по дозозависим начин и индуцира намаляване на активността на LDL рецепторите, намалявайки клетъчното усвояване на холестерола.



повишава доставката на кислород и глюкоза и причинява подобро използване на тези субстрати в исхемичните тъкани.

Инфузията на PGE1 при периферна артериална оклузивна болест води до затихване или пълно облекчаване на болката в покой, както и до частично или пълно излекуване на исхемични язви. Благоприятният стадий на артериалната оклузивна болест, който може да се постигне с това лечение, се поддържа до една година след прекратяване на терапията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

След разтваряне, алпростадил (PGE1) се отдисоциира от комплекса с α -циклодекстрин, като след приложението фармакокинетиката на двете вещества е самостоятелна.

Алпростадил е ендогенно вещество с много кратък полуживот.

При здрави доброволци, средните плазмени концентрации на ендогенния PGE1, измерени по време на и 2 часа след интравенозна инфузия на плацебо са между 1-2 pg/ml. По време на 2-часова интравенозна инфузия на 60 g алпростадил, плазмените концентрации на PGE1 се повишават бързо до достигане на максимална концентрация от почти 6 pg/ml. След спиране на инфузията с Алпростадил плазмените концентрации на PGE1 след няколко минути се връщат до началното ниво. Поради много краткия полуживот, стабилно състояние на плазмените концентрации се достига бързо след започване на инфузията. Повишаването на плазмените PGE1 е пропорционално на приложената доза (нива на инфузия: 30 μ g/2h, 60 μ g/2h, 120 μ g/2h). Почти 90% от PGE1 открити в плазмата се свързват с протеини.

Биотрансформация

Ензимната оксидация на C 15-хидроксигрупа и скъсяването на двойната връзка C 13,14 води до получаване на първичните метаболити 15-keto-PGE1, PGE0 (13,14-dihydro-PGE1) и 15-keto-PGE0. Само два метаболита са открити в човешката плазма: 13, 14-dihydro-alprostadil (PGE0) и 15-keto-PGE0. За разлика от 15-кето метаболитите, които са по-малко фармакологично активни от първоначалното съединение, PGE0 е с близка по много отношения ефективност до PGE1.

При здрави доброволци, средните плазмени концентрации на ендогенния PGE0, измерени по време на и след 2 часа след интравенозна инфузия на плацебо са приблизително 1 pg/ml. По време на 2-часова интравенозна инфузия на 60 μ g алпростадил, наблюдаваните плазмените концентрации на PGE0 са около 13 pg/ml.

Плазмените нива на 15-кето-PGE0 са били 150 pg/ml, над изходното ниво от 8 pg/ml. Полуживотите са 1 минута (алфа фаза) и 30 минути (бета фаза) за PGE0 и съответно 1 минута и 16 минути, за 15-кето PGE0.

Алпростадил се подлага на биотрансформация предимно на пулмонално ниво. По време на първо преминаване в белите дробове той се метаболизира от 60 до 90%.

15-кето-PGE0 е открит *in vitro* в хомогенизирани белодробни препарати, докато PGE0 и 15-кето-PGE0 са измерени в плазма.

Елиминиране

След последващо разпадане на първичните метаболити чрез бета и омега оксидация, основните метаболити се екскретират предимно в урината (88%) и изпражненията (12%) за 72 часа и тоталната екскреция е по същество завършена (92%) 24 часа след приложението. В урината не е открит непроменен PGE1 и няма данни за задържането в тъканите на PGE1 или неговите метаболити.



Алфадекс има период на полуразпад от около 7 минути. Той се екскретира непроменен от бъбрека.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Направени проучвания за мутагенност не показват особен мутагенен потенциал на алпростадил и алфадекс. Специфични проучвания за канцерогенност не са проведени поради продължителността на терапията, както и резултатите от изследванията за хронична токсичност и тестове за мутагенност.

Изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват тератогенни ефекти на алпростадил и алфадекс. Забелязват се ембрио-летални ефекти и ефекти на забавяне на растежа при плъхове и зайци, които получават 5 mg алпростадил/kg телесно тегло/ден. Забелязват се имплантационни смущения при плъхове, които получават 0,2 mg алпростадил/kg телесно тегло/ден. Не са забелязани ефекти върху плодовитостта или постнаталното развитие на потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Алфадекс
Лактоза монохидрат
Натриев цитрат
Хлороводородна киселина (за коригиране на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Готовият за употреба инфузионен разтвор трябва да се приготви непосредствено преди употреба.

Готовият за употреба разтвор е стабилен за 12 часа при стайна температура (25° C).

От микробиологична гледна точка, готовият за употреба инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва веднага, времената за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са по-дълги от 12 часа при 25° C. Инфузионния разтвор на Алпростадил Ромфарм престоял над 12 часа трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

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

За условията на съхранение след реконституиране, разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Една картонена кутия, съдържаща 1 стъклен флакон, или една PVC/PET/PE вложка с 5 стъклени флакона (картонена кутия с 5 броя), или три PVC/PET/PE вложки с 5 стъклени флакона, всяка (картонена кутия с 15 броя).

Всеки флакон от прозрачно стъкло (тип I) е затворен с бромобутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Съдържанието на 2 флакона Алпростадил Ромфарм (40 микрограма алпростадил (alprostadil)) или 3 флакона Алпростадил Ромфарм (60 микрограма алпростадил (alprostadil)) се разрежда в 50-250 ml физиологичен разтвор.

Разтворителят за приготвяне на инфузионен разтвор е физиологичен разтвор. Не е определена съвместимостта с други инфузионни разтвори или лекарствени продукти.

Инфузионният разтвор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен физиологичен разтвор. Ако трябва да се прилагат други лекарствени продукти едновременно, трябва да се използва отделен венозен път. Ако това не е възможно, съвместимостта трябва да се гарантира предварително.

Сухото вещество се разтваря веднага след добавяне на физиологичен разтвор. Първоначалната мътност на разтвора се дължи на въздушните мехурчета и е без значение. За кратко време се получава бистър разтвор. Съдържанието на флакона се състои от бял, сух прах, който образува твърд слой на дъното на флакона. Слойт може да се напука и да се разпадне. Ако целостта на флакона е нарушена и е повреден, Алпростадил Ромфарм, не трябва да се използва.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20190292

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

30.12.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2022

