

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plaquenil 200 mg film-coated tablets
Плакенил 200 mg филмирани таблетки

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:
Хидроксихлорохинов сулфат 200 mg
Помощни вещества: лактоза монохидрат 35,25 mg на таблетка

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Бели, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с плоски страни, написани 'HCQ' от едната страна и '200' на обратната страна.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни пациенти

Plaquenil таблетки се препоръчва за лечение на ревматоиден артрит, дискоиден и системен лупус еритематозус и дерматологични състояния, причинени или усложнени от слънчева светлина.

Педиатрична популация

Лечение на ювенилен идиопатичен артрит (в комбинация с други терапии), дискоиден и системен лупус еритематозус.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Plaquenil таблетки са за перорално приложение. Всяка доза трябва да се приема с храна или чаша мляко.

Хидроксихлорохин е с кумулативно действие и са необходими няколко седмици, за да прояви своите благоприятни ефекти, докато незначителни странични ефекти могат да се появят сравнително рано.

При лечение на ревматични заболявания, ако няма подобрение до 6 месеца, лечението трябва да се прекрати. При фоточувствителни заболявания, лечението трябва да се прилага само в периодите на максимално излагане на светлина.

Възрастни (включително старческа възраст)

Трябва да се използва минималната ефективна доза. Тази доза не трябва да надвишава 6,5 mg/kg/ден (изчислена от идеалното телесно тегло, а не действителното телесно тегло) и ще бъде или 200 mg, или 400 mg на ден. Таблетка 400 mg не трябва да се използва при възрастни с идеално тегло под 62 kg.

Педиатрична популация

Трябва да се използва минималната ефективна доза и не трябва да надвишава 6,5 mg/kg/ден на базата на идеалното телесно тегло. Следователно таблетката от 200 mg не е подходяща за употреба при деца с идеално телесно тегло под 31 kg.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към 4-аминохинолинови съединения
- Анамнеза за макулопатия на окото
- При пациенти под 6 годишна възраст (таблетка 200 mg не е адаптирана за тегло < 35 kg) или идеално телесно тегло < 31 kg (вж. точка 4.2)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ретинопатия

- Всички пациенти трябва да имат офталмологичен преглед преди започване на лечение с Plaquenil. След това офталмологичните прегледи трябва да се повтарят най-малко на всеки 12 месеца.
- Ретиналната токсичност до голяма степен е свързана с дозата. Рискът за увреждане на ретината е малък при дневна доза до 6,5 mg/kg телесно тегло. Превишаването на препоръчаната дневна доза рязко увеличава риска за ретинална токсичност.

Прегледът трябва да включва изследване на зрителната острота и цветно зрение, старателна офталмоскопия, изследване на очни дъна, изследване на централното зрителното поле с червен цвят.

Този преглед трябва да бъде по-чест и адаптиран към пациента в следните ситуации:

- дневната доза надвишава 6,5 mg/kg идеално телесно тегло. Абсолютното телесно тегло, използвано като ръководство за дозиране, може да доведе до предозиране при пациенти със затлъстяване.
- бъбречна недостатъчност
- зрителна острота под 6/8
- възраст над 65 години
- кумулативна доза над 200 g.

Plaquenil трябва да се прекрати незабавно при всеки пациент, който развие пигментна аномалия, дефект на зрителното поле или друга аномалия, която не може да се обясни със затруднение в акомодацията (вижте също точка 4.8). Пациентите трябва да продължат да бъдат наблюдавани тъй като промените на ретината и нарушенията на зрението може да прогресират даже след спиране на лечението (вижте също точка 4.8).

Едновременна употреба на хидроксихлорохин с други лекарства, за които се знае че предизвикват ретинална токсичност, като тамоксифен, не се препоръчва.

Хипогликемия

Доказано е, че хидроксихлорохин причинява тежка хипогликемия, включително загуба на съзнание, която може да бъде животозастрашаваща при пациенти, лекувани с и без антидиабетни лекарствени средства. Пациентите, лекувани с хидроксихлорохин, трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия и свързаните с тях клинични признаци и симптоми. Пациентите, които имат клинични симптоми, предполагащи хипогликемия по време на лечение с хидроксихлорохин, трябва да проверяват нивото на кръвната си глюкоза и лечението им трябва да се преразгледа, както е необходимо.

Удължаване на QT интервал

Хидроксихлорохин има потенциал за удължаване на QT интервал при пациенти със специфични рискови фактори.

Хидроксихлорохин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с вродено или документирано придобито удължаване на QT интервал и/или известни рискови фактори за удължаване на QT интервал като:

- сърдечна болест, напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт
- проаритмични състояния, напр. брадикардия (< 50 удара в минута)
- анамнеза за камерни дисритмии
- некоригирана хипокалиемия и/или хипомагнезиемия
- при едновременна употреба с агенти, които удължават QT интервал (вж. точка 4.5), тъй като това може да доведе до повишаване на риска за камерни аритмии. Степента на удължаване на QT интервал може да се увеличи с увеличаването на концентрацията на лекарството. Следователно препоръчаните дози не трябва да се превишават (вижте също точки 4.5 и 4.8).

Ако признаци на сърдечна аритмия се появят по време на лечението с хидроксихлорохин, лечението трябва да се спре и да се направи електрокардиограма (ЕКГ).

Хронична сърдечна токсичност

Съобщавани са случаи на кардиомиопатия, водеща до сърдечна недостатъчност, в някои случаи с фатален изход при пациенти, лекувани с Plaquenil (вижте точки 4.8 и 4.9). Препоръчва се клинично наблюдение за признаци и симптоми на кардиомиопатия и Plaquenil трябва да се спре, ако се развие кардиомиопатия. Хронична токсичност трябва да се има предвид, когато се диагностицират нарушения на проводимостта (бедрен блок/атрио-вентрикуларен сърдечен блок), както и диагностициране на бивентрикуларна хипертрофия (вж. точка 4.8).

Plaquenil трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, които могат да причинят нежелани очни или кожни реакции. Повишено внимание е необходимо и когато се прилага в следните случаи:

- пациенти с чернодробна или бъбречна болест и пациенти, които приемат лекарства, за които е известно, че засягат тези органи. Трябва да се направи

оценка на плазмените нива на хидроксихлорохин при пациенти със силно компрометирана бъбречна или чернодробна функция и съответно дозата да се коригира.

- пациенти с тежки стомашно-чревни, неврологични или кръвни нарушения.

Препоръчва се повишено внимание и при пациенти със свръхчувствителност към хинин, тези с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, пациенти с порфирия кутанеа тарда, които могат да се обострят от хидроксихлорохин, и при пациенти с псориазис, тъй като изглежда се увеличава риска от кожни реакции.

Докладвано е суицидно поведение в много редки случаи при пациенти лекувани с хидроксихлорохин.

Малките деца са особено чувствителни към токсичните ефекти на 4-аминохинолините; следователно пациентите трябва да бъдат предупреждавани Plaquenil да се съхранява на място недостъпно за деца.

Други наблюдения при дългосрочно лечение

При пациенти на дългосрочно лечение трябва периодично да се изследва пълна кръвна картина и хидроксихлорохин да се спре, ако се развият отклонения (вж. точка 4.8).

Всички пациенти на продължителна терапия трябва да се подлагат на периодично изследване на функциите на скелетните мускули и сухожилни рефлексии. Ако се появи слабост, лекарството трябва да се спре (вж. точка 4.8).

Потенциален карциногенен риск

Експериментални данни показват потенциален риск за индуциране на генни мутации. Данните за карциногенност при животни са налични само за един вид за основното лекарство хлорохин и това проучване е отрицателно (вж. точка 5.3). При хора няма достатъчно данни, за да се изключи риск от рак, при пациенти получаващи дългосрочно лечение.

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактаза дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Екстрапирамидни нарушения могат да се появят при прилагане на Plaquenil (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Докладвано е, че **хидроксихлорохин сулфат** повишава плазмените нива на дигоксин. Серумните нива на дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани при пациенти, които получават съпътстващо лечение.

Хидроксихлорохин сулфат може също да е обект на някои от известните взаимодействия на хлорохин, въпреки че не са представени конкретни съобщения. Това включва: потенциране на директното му блокиращо действие на нервно-мускулния синапс от аминогликозидни антибиотици; инхибиране на метаболизма му от циметидин, което може да повиши плазмената концентрация на това средство за малария; антагонизъм на

ефектите на неостигмин и пиридостигмин; намаляване на отговора на антителата към първичната имунизация с интрадермална човешка диплоидна клетъчна противобясна ваксина.

Лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала/с потенциал да индуцират сърдечна аритмия

Хидроксихлорохин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти получаващи лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, напр. клас IA и III антиаритмични средства, трициклични антидепресанти, антипсихотици, някои анти-инфекциозни средства, поради повишения риск за камерни аритмии (вижте точки 4.4 и 4.9). Халопантрин не трябва да се прилага с хидроксихлорохин.

Докладвано е за повишено плазмено ниво на циклоспорин при едновременно приложение на циклоспорин и хидроксихлорохин.

Едновременното прилагане на хидроксихлорохин с антималярични лекарства, за които е известно, че понижават прага на конвулсия (напр. мефлоквин), може да увеличи риска от конвулсии.

Аактивността на антиепилептичните лекарства може да бъде нарушена, ако се прилагат едновременно с хидроксихлорохин.

Тъй като с хлорохин антиацидите могат да намалят абсорбцията на хидроксихлорохин, се препоръчва да се спазва интервал от 4 часа между приема на Plaquenil и антиацидни средства.

В проучване за взаимодействие с единична доза е докладвано, че хлорохин намалява бионаличността на празиквантел. Не е известно дали има подобен ефект, когато хидроксихлорохин и празиквантел се прилагат едновременно. При екстраполация, поради приликите в структурата и фармакокинетичните параметри между хидроксихлорохин и хлорохин, може да се очаква подобен ефект при хидроксихлорохин.

Съществува теоретичен риск от инхибиране на вътреклетъчната активност на α -галактозидаза, когато хидроксихлорохинът се прилага едновременно с агалзидаза.

Трябва да се избягва едновременната употреба с лекарства, които имат окулотоксичен или хематотоксичен потенциал, ако е възможно.

Тъй като хидроксихлорохин засилва ефектите на хипогликемичното лечение, може да е необходимо намаляване на дозите на инсулин или антидиабетните средства.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Налични са само ограничени, неклинични данни за хидроксихлорохин. В проучвания при животни е установена репродуктивна токсичност с хлорохин, вещество, свързано с хидроксихлорохин, след висока майчина експозиция. Предклиничните данни за хлорохин показват потенциален риск за генотоксичност в някои тест системи (вж. точка 5.3)

За хидроксихлорохин, когато е използван във високи дози при дългосрочно лечение на аутоимунни заболявания:

При обсервационни проучвания, както и метаанализи, включващи проспективни проучвания при дългосрочна употреба с широка експозиция, не е наблюдавано

статистически значимо повишаване на риска за вродени малформации и лош изход от бременността.

Хидроксихлорохин преминава през плацентата. Трябва да се отбележи, че 4-аминохинолините в терапевтични дози са свързани с увреждане на централната нервна система, включително ототоксичност (слухова и вестибуларна токсичност, вродена глухота), кръвоизливи в ретината и анормална пигментация на ретината. При обсервационни проучвания, както и метаанализи, включващи проспективни проучвания при дългосрочна употреба с широка експозиция не е наблюдавано статистически значимо повишаване на риска за вродени малформации и лош изход от бременността.

Следователно хидроксихлорохинов сулфат трябва да се избягва по време на бременност, освен по изключение по преценка на лекаря, ако индивидуалните потенциални ползи надхвърлят потенциалния риск.

Фертилитет

Няма налична информация за ефекта на хидроксихлорохинов сулфат върху човешкия фертилитет. В проучвания при животни, хлорохин, вещество, което е свързано с хидроксихлорохин, показва нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

Кърмене

Хидроксихлорохин се екскретира в майчиното мляко (по-малко от 2% от майчината доза след корекция според телесното тегло). Трябва внимателно да се обмисли дългосрочната употреба на хидроксихлорохин по време на лактация, поради бавното елиминиране и потенциала за акумулиране на токсични количества в кърмачето. Известно е, че кърмачетата са изключително чувствителни към токсичните ефекти на 4-аминохинолините.

Има много ограничени данни върху безопасността при кърмачета по време на дългосрочно лечение с хидроксихлорохин; изписващият лекар трябва да оцени потенциалния риск и ползи от употребата по време на кърмене според показанията и продължителността на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Докладвано е за нарушена зрителна акомодация скоро след началото на лечението и пациентите трябва да бъдат предупредени относно ефектите върху способността за шофиране или работа с машини. Ако това състоянието не е самоограничаващо се, то ще отзвучи при намаляване на дозата или спиране на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Използвана е следната CIOMS класификация за честота на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести ($\geq 1\%$); чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечести ($\geq 0,1$ и $< 1\%$); редки ($\geq 0,01$ и $< 0,1\%$); много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система						Потискане на костния мозък, анемия, апластична анемия, агранулоцитоза, левкопения и тромбоцитопения
Нарушения на имунната система						Уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия				Хипогликемия Хидроксихлорохин може да ускори или обостри порфирия
Психични нарушения		Промяна в лабилността	Нервност			Психоза, самоубийствени прояви
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност			Докладвани са конвусии за този клас лекарства Екстрапирамидни нарушения като дистония, дискинезия, тремор (вж. точка 4.4)
Нарушения на очите		Замъгляване на зрението поради нарушение на акомодацията, което зависи от дозата и е обратимо	Ретинопатия с промени в пигментацията и дефекти на зрителното поле. В ранната си форма изглежда те са обратими при прекратяване на приема на хидроксихлорохин. Ако обаче бъдат оставени да се развият, може да има риск от прогресия дори и след прекратяване на лечението. Пациентите с промени в ретината могат да бъдат асимптоматични първоначално			Докладвани са случаи на макулопатии и макулна дегенерация и може да са необратими.

			или могат да имат скотоми в зрението парацентрални, периферални тип пръстен, темпорални скотоми и ненормално цветно зрение. Докладвани са промени в роговицата, включително оток и помътняване. Те са безсимптомни или могат да причинят нарушения като хало, замъгляване на зрението или фотофобия. Те могат да са преходни и са обратими при спиране на лечението.			
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, тинитус			Загуба на слуха
Сърдечни нарушения						Удължаване на QT-интервала при пациенти със специфични рискови фактори, които могат да доведат до аритмия (<i>torsade de pointes</i> , камерна тахикардия) Кардиомиопатия, която може да доведе до сърдечна недостатъчност и в някои случаи до фатален изход (вж. точка 4.4 и точка 4.9) Трябва да се има предвид хронична токсичност, когато се открият нарушения на проводимостта (бедрен блок/атрио-

						вентрикуларен сърдечен блок), както и бивентрикуларна хипертрофия. Прекратяване на приема на лекарствения продукт може да доведе до възстановяване
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	Коремна болка, гадене	Диария, повръщане. Тези симптоми обикновено отзвучават веднага след намаляване на дозата или спиране на лечението				
Хепатобилиарни нарушения			Отклонения в чернодробните функционални тестове			Фулминантна чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Кожен обрив, сърбеж	Нарушения на пигментацията на кожата и лигавиците, побеляване на косата, алопекция. Те обикновено отзвучават веднага при спиране на лечението			Булозен обрив, включително еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън (Stevens-Johnson syndrome) и токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (синдром на DRESS), фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP). AGEP трябва да се разграничава от псориазис, въпреки че хидроксихлорохин може да ускори появата на псориазис. Може да е свързана с висока температура и хиперлевкоцитоза. Резултатът обикновено е благоприятен след спиране на приема на

						лекарството.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Сензорни моторни нарушения			Скелетна мускулна миопатия или невромиопатия, водеща до прогресивна слабост и атрофия на проксималните мускулни групи. Миопатията може да бъде обратима след прекратяване на приема на лекарството, но възстановяването може да отнеме много месеци. Потискане на сухожилни рефлексии и нарушена нервна проводимост

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 HPRA Pharmacovigilance; уебсайт: www.hpra.ie

В България съобщаването на подозирани нежелани реакции за 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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозирането с 4-аминохинолини е опасно, особено при кърмачета, като по-малко от 1-2 g се оказват фатални.

Симптомите на предозиране могат да включват главоболие, зрителни нарушения, сърдечно-съдов колапс, конвулсии, хипокалиемия, нарушения на ритъма и проводимостта, включително удължаване на QT интервала, аритмии по типа *torsade de pointes*, камерна тахикардия и камерно мъждене, разширен QRS комплекс, брадиаритмии, нодален ритъм, атрио-вентрикуларен блок, последвани от внезапни и потенциално фатални спиране на дишането и сърдечната дейност. Необходима е незабавна медицинска помощ, тъй като тези ефекти могат да се появят малко след предозирането. Стомахът трябва да бъде незабавно изпразнен, или чрез повръщане, или чрез промиване на стомаха.

Активният въглен в доза най-малко пет пъти повече от предозираната доза може да попречи на по-нататъшната абсорбция, ако се въведе в стомаха чрез сонда след промиването на стомаха и в рамките на 30 минути след предозирането.

Трябва да се обмисли прилагането на парентерален диазепам в случаи на предозиране. Доказано е, че е от полза за обратно намаляване на хлорохиновата кардиотоксичност.

Подкрепа на дишането и овладяване на шока трябва да бъдат назначени при необходимост.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Антималарийните средства като хлорохин и хидроксихлорохин имат няколко фармакологични действия, които могат да участват в терапевтичния им ефект при лечението на ревматоиден артрит, но ролята на всяко от тях не е известна. Това включва взаимодействие със сулфхидрилни групи, интерференция с ензимната активност (включително фосфолипаза, NADH-цитохром С редуктаза, холинестераза, протеази и хидролази), ДНК свързване, стабилизиране на лизозомални мембрани, инхибиране на образуването на простагландини, инхибиране на хемотаксиса и фагоцитозата на полиморфонуклеарни клетки, възможно взаимодействие с производството на интерлевкин 1 от моноцити и инхибиране на освобождаването на неутрофилен супероксид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Хидроксихлорохин се абсорбира бързо след перорално приложение. Средната бионаличност е приблизително 74%. Разпределя се в цялото тяло и се акумулира в кръвните клетки и останалите тъкани като: черен дроб, бели дробове, бъбреци и очи. Превръща се частично в активни етилирани метаболити в черния дроб и се елиминира частично през бъбреците. 23 – 25% непроменен попада в жлъчния сок. Екскрецията е бавна, с полуживот на терминалната екскреция от приблизително 50 дни (цялата кръв) и 32 дни (плазма).

Хлорохин преминава през плацентата и е вероятно да попада в кърмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Има ограничени предклинични данни за хидроксихлорохин, затова се вземат предвид данните за хлорохин въз основа на сходството в структурата и фармакологичните свойства на двата продукта.

Генотоксичност/Канцерогенност

Има ограничени данни за генотоксичност и канцерогенност на хидроксихлорохин. Хлорохин, вещество свързано с хидроксихлорохин, е генотоксичен в не-ДЛП (non-GLP) *in vitro* тестове. 2-годишно не-ДЛП (non-GLP) проучване за прилагане на хлорохин в храната при плъхове не показва канцерогенен потенциал.

Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

Хлорохин преминава през плацентата. В не-ДЛП (non-GLP) изследвания с мишки и маймуни, преминалият през плацентата хлорохин, вещество свързано с хидроксихлорохина, е показано с натрупване в очите на фетуса и тъканите на ухото. Високите дози хлорохин при майката са токсични за плода при плъхове и причиняват анофталмия и микрофталмия. В изследвания при плъхове, хлорохин намалява секрецията на тестостерон, теглото на тестисите и епидидима и причинява образуване на необичайна сперма.

Няма предклинични данни за безопасност, които са от значение за предписващия лекар, които са допълнение към тези, които вече са включени в другите точки на КХП.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат
Повидон
Opadry OY-L-28900
(съдържа хипромелоза, макрогол 4000, титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Бутилки от кафяво стъкло с капачка на винт. Съдържа 100 таблетки.
- HDPE бутилка с капачка LDPE. Съдържа 56 таблетки.
- Блистер от PVC/алуминиево фолио. Съдържа 30, 56 или 60 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

Sanofi-Aventis Ireland Limited T/A SANOFI
Citywest Business Campus
Dublin 24

Ирландия

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РА0540/155/001

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1.04.1977

Дата на последно подновяване: 1.04.2007

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2020