КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Деанксит 0,5 mg/10 mg филмирани таблетки

Deanxit 0,5 mg/10 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

Флупентиксол (Flupentixol) 0,5 mg (като 0,584 mg флупентиксолов дихидрохлорид) (as 0,584 mg flupentixol dihydrochloride)/ Мелитрацен (Melitracen) 10 mg (като 11,25 mg мелитрацен хидрохлорид) (as 11,25 mg melitracen hydrochloride)

Помощно(и) вещество(а) c известно действие: Лактоза монохидрат

В една таблетка се съдържа 22,05 mg лактоза монохидрат. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Кръгли, двойно изпъкнали, розови, филмирани таблетки.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Лечение на леки и умерени депресивни разстройства, със или без тревожност, както и лечение на соматични разстройства с депресивни симптоми.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Възрастни*

Обикновено 2 таблетки дневно: сутрин и обед.

При тежки случаи сутрешната доза може да бъде увеличена на 2 таблетки. Максималната доза е 4 таблетки дневно.

*Пациенти в старческа възраст (> 65 години)*

I таблетка сутрин.

При тежки случаи 1 таблетка сутрин и 1 таблетка на обяд.

*Поддържаща доза:* Обикновено 1 таблетка сутрин.

При случаи на инсомния или тежко изразено двигателно неспокойствие се препоръчва допълнително лечение със седативно средство в острата фаза.

*Педиатрична популация*

*Деца и юноши (<18 години)*

Деанксит не се препоръчва за употреба при деца и юноши, поради липса на данни за ефикасността и безопасността.

*Бъбречно увреждане*

Деанксит може да се прилага в препоръчваните дози.

*Чернодробно увреждане*

Деанксит може да се прилага в препоръчваните дози.

### Начин на приложение

Таблетките се приемат с вода.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към флупентиксол и мелитрацен или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Съдов колапс, потискане на централна нервна система предизвикано от различни причини (напр. интоксикация с алкохол, барбитурати или опиати), кома, кръвни разстройства, феохромоцитом. Пресен инфаркт на миокарда. Всички степени на атриовентрикуларен блок или ритъмни нарушения и коронарна недостатъчност.

Едновременно лечение с МАОИ (инхибитори на моноаминооксида-зата) е противопоказано (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на мелитрацен и MAO-инхибитори може да предизвика серотонинов синдром (комбинация от симптоми, включващи най-вероятно ажитираност, обърканост, тремор, миоклонус и хипертермия).

Както и при другите трициклични антидепресанти, мелитрацен не трябва да се дава на пациенти, които приемат MAO-инхибитори (МАОИ). Лечение с Деанксит може да започне 14 дни след прекратяване приема на неселективни МАО-инхибитори и минимум един ден след прекратяване приема на моклобемид и сележилин. Лечение с МАОИ може да започне 14 дни след прекратяване приема на Деанксит.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Деанксит не трябва де се прилага едновременно с МАОИ (вж. точки 4.3 и 4.5).

Деанксит трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с органичен мозъчен синдром, конвулсии, ретенция на урината, хипертиреоидизъм и чернодробно или сърдечно-съдово заболяване в напреднала фаза.

Не се препоръчва при възбудими или хиперактивни пациенти, тъй като активиращият му ефект може да доведе до засилване на тези симптоми. Ако преди това пациентът е лекуван с транквилизатори или невролептици със седативно действие, те трябва постепенно да се спрат.

Възможността за развитие на невролептичен малитнен синдром (хипертермия, мускулна ригидност, колебания в съзнанието, нестабилност на автономната нервна система) съществува при всички невролептици.

Както при други лекарства, принадлежащи към терапевтичения клас на антипсихотиците, Деанксит може да причини удължаване на QT интервала. Постоянно удължаване на QT интервала може да увеличи риска от злокачествени аритмии.

Затова Деанксит трябва да се използва с повишено внимание при чувствителни индивиди (с хипокалнемия, хипомагнезия или генетично предразположение) и при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдови заболявалия, например удължаване на QT интервала, значима брадикардия (<50 удара в минута), скорошен остър инфаркт на миокарда, некомпеисирана сърдечна недостатъчност или сърдечна аритмия. Едновременното лечение с други лекарства, които могат да причинят удължаване на QT е противопоказано (вж. точка 4.5).

### Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията се свързва с увеличен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидно поведение). Рискът се запазва до настъпване на значима ре мисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани до настъпване на такова подобрение. Общият клиничен опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне в ранните етапи на възстановяване.

За пациентите с предшестващо суицидно поведение или за пациентите, демонстриращи значима степен на суицидна нагласа преди началото на лечението, е известно, че са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или суицидни опити и затова по време на лечението трябва да бъдат внимателно проследявани. Мета-анализът на плацебо-контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични заболявания показва увеличен риск от суицидно поведение при лечение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Лекарствената терапия трябва да бъде съпроводена с внимателно проследяване на пациентите и особено на онези, изложени на увеличен риск най-вече в началото на лечението и след промяна на дозата. Пациентите (и хората, които ги обгрижват) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за каквото и да било клинично влошаване, суицидно поведение или мисли, както и необичайни промени в поведението и от незабавната нужда от медицинска консултация, ако тези симптоми се появят.

Както е описано и при други психотропни медикаменти, Деанксит може да промени реакцията спрямо инсулин и глюкоза, поради което се налага корекция в антидиабетната терапия при пациенти, страдащи от диабет.

При пациенти страдащи от рядкото състояние на плитка предна очна камера и закригоъгълна глаукома може да се провокират пристъпи на остра глаукома поради разширяване на зеницата.

Анестетици, прилагани по време на терапия с три/тетрациклични антидепресанти могат да увеличат риска от аритмии и хипотензия. Ако е възможно, преустановете приема на Деанксит няколко дни преди хирургическата интервенция; ако се налага спешна хирургическа интервенция, анестезиологът следва да бъде предупреден, че пациентът е бил на такава терапия.

Деанксит трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRls).

### Педиатрична популация

*Употреба при деца и юноши под 18 години*

Деанксит не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за ефикасност и безопасност.

*Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) ,*

При антипсихотиците са докладвани случаи на венозен тромбоемболизъм

пациентите, лекувани с антипсихотици често се наблюдават придобити рискови фактори за BTE, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с Деанксиг и да се вземат превантивни мерки.

### Пациенти в старческа възраст

*Мозъчно-съдови*

При употребата на някои атипични антипсихотици е бил наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции по време на рандомизирани плацебо- контролирани клинични проучвания при популацията пациенти, страдащи от деменция.

Механизмът пораждащ подобен риск не е изяснен. Този повишен риск не може да бъде изключен за останалите антипсихотици, както и за другите популации от пациенти. Деанксиг трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от инсулт.

*Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция*

Данни от две големи обсервационни проучвания показват, че възрастните хора с деменция, които се лекуват с антипсихотици са в малък, но увеличен риск от смърт в сравнение с тези, които не се лекуват. Няма достатъчно данни, за да се даде твърда оценка на точния размер на риска и причината за увеличението на риска е неизвестна.

Деанксиг не е индикиран за лечение на свързани с деменция поведенчески разстройства.

### Помощни вещества

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Комбинации, които са противопоказани

МАОИ (неселективни, както и селективни А (моклобемид) и Б (сележилин)) *-риск от “серотонинов синдром" (вж. точка 4.3).*

Не се препоръчва в комбинация:

*Симпатикомиметични средства:* Мелитрацен може да потенцира сърдечно-съдовите ефекти на адреналина, ефедрина, изопреналина, норадреналина, фенилефрина и фенилпропаноламина (т.е. такива, съдържащи се в местни и общи анестетици и назални деконгестанти).

*Адреноблокери:* Деанксит може да намали антихипертензивния ефект на гванетидина, бетадина, резерпина, клонидина и метилдопа. Препоръчва се да се ревизира цялата антихипертензивна терапия по време на лечение с три циклични антидепресанти.

*Антихолинергични средства:* Трицикличните антидепресанти могат да потенциират ефекта на тези медикаменти върху очите, централната нервна система, червата и пикочния мехур;

едновременната употреба на тези средства трябва да се избягва поради увеличения риск от паралитичен илеус, хиперпирексия и др.

*Лекарства, които могат да удължат QT интервал:*

Удължаване на QT интервала, свързан с лечението с антипсихотици може да бъде изострен от едновременното прилагане на други лекарства, които също значително удължават QT интервала. Едновременното прилагане на такива лекарства трябва да се избягва. Отнася до следните класове:

* Клас IA и III антиаритмици (например хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид);
* някои антипсихотици (например тиоридазин);
* някои макролиди (например еритромицин);
* някои антихистамини (напр терфенадин, астемизол);
* някои хинолонови антибиотици (например гатифлоксацин, моксифлоксацин);

Горният списък не е изчерпателен и отделни други лекарства, известни за значително удължаване на QT интервала (напр. цизаприд, литий) трябва да се избягват.

Лекарства, известни, че нарушават електролитния дисбаланс като тиазидни диуретици (хипокалиемия) и лекарства известни, че увеличават плазмената концентрация на флупентиксол трябва също да се използват с повишено внимание, тъй като те могат да увеличат риска от удължаване на QT и злокачествени аритмии (вж точка 4.4).

*Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба*

*ЦНС депресанти:* Деанксит може да засили ефекта на алкохола, барбитуратите и други депресанти на ЦНС.

*Литий:* Едновременната употреба на Деанксит и литий увеличава риска от невротоксичност.

*Леводопа:* Деанксит може да намали ефекта на леводопа и увеличи риска от сърдечно-съдови нежелани лекарствени реакции.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Деанксит не трябва да се използва по време на бременност, освен ако очакваната полза не надхвърля теоретичния риск за плода. Поради риск от неонатални симптоми на отнемане се препоръчва лечението с Деанксит да бъде преустановено с постепенно намаляване на дозата 14 дни преди раждането.

Новородени изложени иа антипсихотици (включително Деанксит) през третия триместьр на бременност са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и / или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес, или хранително разстройство. Следователно, новородените трябва да се наблюдават внимателно. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Тъй като флупентиксол се открива в малки количества в майчиното мляко, не се очаква засягане на детето при използване на обичайните терапевтични дози. Дозата поета от бебето е по-малко от 0,5% от майчината доза на кг телесно тегло (mg/kg).

Не е известно дали мелитрацен се екскретира с майчиното мляко. Обаче, друг трицикличен антидепресант, амитриптилин, се установява в ниски концентрации в майчиното мляко и обикновено не засяга детето при използването му в терапевтични дози. Дозата, поета от бебето е около 2% от майчината доза на кг телесно тегло (mg/kg). Тъй като мелитрацен има същите липофилни свойства като амитриптилин, се предполага, че той се екскретира с майчиното мляко в същите концентрации. Кърменето може да продължи по време на терапия с Деанксит, ако се прецени, че е от клинично значение, но се препоръчва наблюдение на кърмачето, особено през първите 4 седмици след раждането.

### Фертилитет

При хора са докладвани нежелани събития, които биха могли да имат отрицателно въздействие върху женската и /или мъжката сексуална функция и оплодителна способност. При поява на клинично значима хиперпролактинемия, галакторея, аменорея или сексуални дисфункции, трябва да се обмисли намаляване на дозата (ако е възможно) или прекратяване на лечението. Ефектът е обратим при

спиране.

В предклинични проучвани върху фертилитата при плъхове, където флупетиксол и мелитраце са прилагани по отделно са отбелязани незначителни ефекти върху фертилитета. Флупентиксол леко повлиява скоростта на честотата на забременяване при женските плъхове, докато мелитрацен леко потиска плодовитостта на мъжките плъхове. Ефекти са наблюдавани при дози, значително по-високи от тези, прилагани по време на клинични проучвания.

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

Деанксит не оказва седиращ ефект в препоръчваните дози.

Независимо от това, при пациенти, на които са предписани психотропни медикаменти, може да се очаква известно засягане на общото внимание и концентрация и те трябва да бъдат предупредени относно способността им да шофират или работят с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Сухота в устата, виене на свят, тремор, нервност, замъглено зрение и безсъние са най-честите нежелани реакции и се появяват често.

В описа по-долу е използвана следната система: MedDRA система орган клас/ предпочитан термин

Честотите са определени като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органна класификация по MedDRA база данни** | **Честота** | **Предпочитан термин** |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Много редки | Тромбоцигопения, левкопения, агранулоцитоза |
| Психични нарушения | Чести | Безсъние, тревожност, безпокойство |
| Нечести | Кошмари, тревожност, състояние на обърканост |
| Неизвестна | Суицидни мисли, суицидно поведение\* |
| Нарушения на нервната система | Чести | Сънливост, тремор, замаяност |
| Много редки | Екстрапирамидни симптоми (напр. късна дискинезия, дискинезия), паркинсонизъм, невролептичен малигнен синдром |
| Нарушения на очите | Чести | Акомодационно разстройство |
| Сърдечни нарушения | Нечести | Тахикардия, аритмия |
| Стомашно-чревни нарушения | Нечести | Сухота в устата, запек |
| Много редки | Гадене, диспепсия |
| Хепато-билиарни нарушения | Нечести | Абнормни чернодробни показатели |
| Много редки | Холестаза/жълтеница, чернодробно заболяване |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Нечести | Обрив, алопеция |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | Нечести | Миалгия |
| Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период | Неизвестна | Синдром на отнемане в неонатален период (вж. т. 4.6) |
| Общи нарушения и ефекти на  мястото на приложение | Чести | Умора |
| Нечести | Астения |
| Изследвания | Чести | Удължен QT на ЕКГ |

\* Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на терапията с Деанксит или скоро след приключването й (вж. точка 4.4)

Наблюдавани са случаи на синдром на отнемане.

Има съобщения за случай на венозна тромбоемболия, включително белодробна емболия и на дълбока венозна тромбоза, свързани с антипсихотични медикаменти - с неизвестна честота.

### Пост-маркетинг

Има съобщения за изолирани случаи на холестатичен хепатит.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаване 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 иска да докладват всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул.,Дамян Груев“ № 8, тел. +359 2 8903417, [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

В случаите на предозиране доминират симптомите на интоксикация с мелитрацен, особено тези от антихолинергично естество. Много по-рядко се наблюдават екстрапирамидни нарушения, дължащи се на флупентиксол.

### *Симптоми*

Сомнолентност, раздразнителност, ажитираност, халюцинации, антихолинергични ефекти: (мидриаза, тахикардия, ретенция на урината, сухота на лигавиците, намален мотилитет на червата), конвулсии, пирексия, потискане на ЦНС, кома, потискане на дишането, сърдечно-съдови симптоми (аритмии (вентрикуларни аритмии, torsade de pointes, вентрикуларна фибрилация), сърдечна недостатъчност, хипотензия, кардиогенен шок), метаболитна ацидоза, хипокалинемия.

### *Лечение*

Хоспитализация (интензивно отделение). Лечението е симптоматично и поддържащо. Стомашна аспирация и промивка дори и в късната фаза след перорален прием и лечение с активен въглен. Трябва да се предприемат мерки за поддържане на дихателната и сърдечносъдовата системи.

Продължително ЕКГ-мониториране на сърдечните функции в продължение на 3-5 дни. Епинефрин (адреналин) не следва да се прилага, тъй като може допълнително да понижи кръвното налягане. При конвулсии може да се прилага диазепам, а при екстрапирамидни симптоми бипериден.

Възрастни пациенти са преживели при поглъщане на 100 таблетки (1 000 mg мелитрацен и 50 mg флупентиксол) и почти 3 годишно дете погълнало 27 таблетки (270 mg мелитрацен и 13,5 mg флупентиксол).

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Антидепресанти - Три цикличен антидепресант (мелитрацен) и невролептик от тиоксантеновата група (флупентиксол)

АТС-код: N 06 СА 02

### Механизъм на действие

Деанксит се състои от две добре познати и добре доказани съединения:

Флупентиксол е невролептик от тиоксантеновата група с анксиол итични и антидепресивии свойства, когато се прилага в ниски дози.

Мелитрацен е трицикличен антидепресант с активиращи свойства в ниски дози. Има сходни фармакологични свойства с амитриптилин, но е с по-слабо седиращо действие.

В комбинация тези съединения представляват препарат, който притежава антидепресивии, анксиолитични и активиращи свойства.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Флупентиксол

Флупентиксол е смес от два геометрични изомера, активният цис(Z)-флупентиксол и транс(Е)- флупентиксол, приблизително в съотношение 1:1.

*Абсорбция*

Максимални плазмени концентрации се достигат за 12 часа след перорално приложение. Пероралната бионаличност е около 40%.

*Разпределение*

Средният обем на разпределение (Vd)B e okolo 14,1 l/kg.

Свързването с плазмените протеини е около 99%.

*Биотрансформация*

Метаболизмът на флупентиксол се осъществява по три основни начина—сулфоксидиране, N- деалкилиране на страничната верига и конюгация с глкжоронова киселина. Метаболитите не са психофармакологично активни. Флупентиксол доминира над метаболитите в мозъка и другите тъкани.

*Елиминиране*

Елиминационният полуживот (Т½)в е около 61 часа, а средният системен клирънс (Cls) е около 0,29 1/min.

Флупентиксол се екскретира основно с фекалиите, но до известна степен и с урината. При проследяване на маркиран с тритий флупентиксол приложен на хора, се установява, че екскрецията му чрез фекалиите надвишава 4 пъти същата чрез урината.

При кърмещи жени флупентиксол се екскретира в малки количества с млякото. Съотношението концентрация в млякото/серумна концентрация у жената е средно 1:3.

*Линейност*

Кинетиката е линеарна. Стационарни плазмени концентрации се достигат за околo 7 дни. Средното минимално стационарно ниво, отговарящо на 5 mg флупентиксол перорално еднократно дневна е окол 1,7 ng/ml (3,9nmol/l).

*Пациенти в старческа възраст*

Не са провеждани фармако кинетични проучвания при пациенти в страческа възраст. Обаче, при сходното тиоксантеново съединение - цуклопентиксол, фармакокинетичните параметри са в голяма степен независими от възрастта на пациента.

*Намалена чернодробна функция*

Няма данни.

*Намалена бъбречна функция*

Основавайки се на горепосочените характеристики на елиминиране може основателно да се предположи, че серумните нива на основното съединение няма да се повлияват значимо.

### Мелитрацен

*Абсорбция*

Максимални плазмени концентрации се достигат за около 5 часа след перорално приложение.

Пероралната бионаличност не е известна.

*Разпределение*

Средният обем на разпределение (Vd)B не е известен. Свързването с плазмените протеини при плъхове е около 89%.

*Биотрансформация*

Метаболизмът на мелитрацен се осъществява основно чрез деметилиране и хидроксилиране.

Основният активен метаболит е вторичен амин - литрацен.

Елиминиране

Елиминационният полуживот (Т½)в е около 62 часа при човек. Системният клирънс (Cis) не е известен.

При плъхове мелитрацен се екскретира основно с фекалиите, но до известна степен и с урината.

Установява се, че екскретцията му чрез фекалиите надвишава 2½ пъти същата чрез урината.

Не е известно дали мелитрацен се екскретира с майчиното мляко.

*Пациенти в старческа възраст*

Няма данни.

*Намалена чернодробна функция*

Няма данни.

*Намалена бъбречна функция*

Няма данни.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

### *Остра токсичност*

Флупентиксол има ниска остра токсичност, но острата токсичност на трицикличните антидепресанти включително и на мелитрацен е висока.

### *Хронична токсичност*

При проучвания за хронична токсичност няма данни, които да налагат специални съображения при терапевтичната употреба на флупентиксол или мелитрацен.

### *Репродуктивна токсичност*

В предклинични проучвания върху фертилитета при плъхове, където флупентиксол и мелитрацен са прилагани поотделно, са отбелязани незначителни ефекти върху фертилитета.

Флупентиксол леко повлиява честотата на забременяване на женски плъхове, докато мелитрацен леко потиска фертилитета и плодовитостта на мъжките плъхове. Тези ефекти са наблюдавани при дози, значително по-високи от тези, прилагани по време на клинична употреба.

Комбинация от флупентиксол и мелитрацен не предизвиква големи малформации или има влияние върху бременността и ембриофеталното развитие при плъхове и зайци. При мишки мелитрацен е бил свързан с по-ниско телесно тегло на фетуса, но не са отбелязани големи малформации.

Никакъв ефект на мелитрацен върху раждането или постнаталното развитие при мишки и плъхове не е отбелязан.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lundbeck Export A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Дания

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20110672

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

Дата на първо разрешаване: 09.11.2011г.

Дата на последно подновяване: 24.01.2018г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2020