

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флутел Плюс 137 микрограма/50 микрограма на въръскване, спрей за нос, суспензия
Flutел Plus 137 micrograms/50 micrograms per actuation nasal spray suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам от суспензията съдържа 1 000 микрограма азеластинов хидрохлорид (*azelastine hydrochloride*) и 365 микрограма флутиказонов пропионат (*fluticasone propionate*). Една доза (0,13 ml) съдържа 137 микрограма азеластинов хидрохлорид (125 микрограма азеластин) и 50 микрограма флутиказонов пропионат.

Помощни вещества с известно действие

Едно въръскване доставя 20 микрограма бензалкониев хлорид

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Спрей за нос, суспензия.

Бяла до почти бяла хомогенна суспензия, с лек аромат на роза.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Облекчаване на симптомите на умерен до тежък сезонен и целогодишен алергичен ринит, когато монотерапия с интраназален антихистамин или глюкокортикоид не е достатъчна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За пълен лечебен ефект е много важно редовното използване.
Да се избягва контакт с очите.

Възрастни и юноши (на 12 години и повече)

Едно въръскване във всяка поздра, два пъти дневно (сутрин и вечер).

Деца под 12 години

Спрей за нос Флутел Плюс не се препоръчва за употреба от деца под 12 години, тъй като за тази възрастова група безопасността и ефикасността не са установени.

Старческа възраст

За тази популация не е необходима корекция на дозата.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Няма данни за пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Продължителност на лечението

Спрей за нос Флутел Плюс е подходящ за дългосрочна употреба.

Продължителността на лечение трябва да съответства на периода на излагане на алергени

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240303
Разрешение №	
BG/MA/MP -	66994 / 06-11-2024
Одобрение №	



Начин на приложение

Спрей за нос Флутел Плюс е предназначен само за назално приложение.

Указания за употреба

Подготовка на спрея:

Преди употреба, бутилката трябва да бъде разклатена внимателно за около 5 секунди чрез накланяне надолу и нагоре, след което може да бъде свалена защитната капачка. Преди първата употреба, спрей за нос Флутел Плюс трябва да бъде подготвен чрез натискане надолу и отпускане на помпичката 6 пъти. Ако спрей за нос Флутел Плюс не се използва повече от 7 дни, той трябва да бъде подготвен още веднъж чрез натискане и отпускане на помпичката.

Употреба на спрея:

Преди използване, бутилката трябва да се разклати внимателно като се накланя надолу и нагоре за 5 секунди, след което защитната капачка се премахва.

След издухване на носа, суспензията се впръсква веднъж във всяка ноздра, като главата се държи наклонена надолу (вижте фигурата). След употреба, накрайникът на спрея се почиства и защитната капачка се поставя отново.



4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на постмаркетинговото използване, има съобщения за клинично значими лекарствени взаимодействия при пациенти, приемащи флутиказонов пропионат и ритонавир, които са довели до системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречните жлези. Ето защо, едновременното използване на флутиказонов пропионат и ритонавир трябва да се избягва, освен ако потенциалната полза за пациента превишава риска от системни кортикостероидни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Назалните кортикостероиди могат да предизвикат системни ефекти, особено когато се предписват във високи дози за продължителни периоди. Вероятността от възникване на такива системни ефекти е много по-малка в сравнение с пероралните кортикостероиди. Тези ефекти могат да се различават при отделните пациенти и между различните кортикостероидни продукти.

Потенциалните системни ефекти включват синдром на Cushing, кушингоидни прояви, потискане на надбъбречните жлези, забавяне на растежа при деца и юноши, катаракта, глаукома и по-рядко поредица от психологически или поведенчески ефекти, включително психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресивност (особено при деца).

Спрей за нос Флутел Плюс претърпява екстензивен метаболизъм при първото премияване поради това има вероятност да се увеличи системната експозиция към интраназален флутиказонов пропионат при пациенти с тежко чернодробно заболяване. Това може да доведе до по-висока честота на системни нежелани реакции.



Бъдете внимателни при лечение на такива пациенти.

Лечението с назални кортикостероиди с дози, по-високи от препоръчителните, може да доведе до клинично значимо потискане на надбъбречните жлези. Ако има доказателства за използвани дози, по-високи от препоръчителните, тогава през периоди на стрес или при планова операция, трябва да се използват допълнителни системни кортикостероиди.

Като цяло, дозата на интраназалните продукти, съдържащи флутиказон трябва да се намали до най-малката доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите на ринит. При Флутел Плюс не са изпитвани по-високи дози от препоръчителните (вж. точка 4.2). Както при всички интраназални кортикостероиди, общото системно натоварване с кортикостероиди трябва да бъде взето предвид, когато едновременно се предписва други форми на лечение с кортикостероиди.

При деца, получаващи назални кортикостероиди в разрешените дози, е наблюдавано забавяне в растежа. Тъй като растежа продължава и при юношите, препоръчва се растежа при юноши, лекувани продължително с назални кортикостероиди, също да се наблюдава. Ако растежът се забави, терапията трябва да се преразгледа, с цел намаляване на дозата на назални кортикостероиди, до най-ниската възможна доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите.

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти с промяна в зрението или анамнеза за увеличено очно налягане, глаукома и/или катаракта.

Ако има причина да се счита, че е влошена функцията на надбъбречните жлези, трябва да се внимава при прехвърляне на пациенти от системно лечение със стероиди към спрей за нос Флутел Плюс.

При пациенти с туберкулоза, всякакъв вид нелекувана инфекция, или претърпели скорошна хирургическа интервенция, или нараняване на носа или устата, трябва да бъдат преценени възможните ползи от лечението със спрей за нос Флутел Плюс, спрямо възможния риск.

Инфекциите на носните пътища трябва да се лекуват с антибактериална или антимикотична терапия, но те не представляват специфично противопоказание за лечение със спрей за нос Флутел Плюс.

Флутел Плюс съдържа бензалкониев хлорид. Продължителната употреба може да причини едем на носната лигавица.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Флутиказонов пропионат

При нормални условия, след интраназално дозиране, ниски плазмени концентрации на флутиказонов пропионат се достигат, поради високата степен на първото метаболично преминаване и високият системен клирънс, осъществени от цитохром P450 3A4 в червата и черния дроб. Следователно, клинично значими лекарствени взаимодействия с флутиказонов пропионат са малко вероятни.

Проучване на лекарствени взаимодействия при здрави хора показват, че ритонавир (мощен инхибитор на цитохром P450 3A4) може значително да увеличи плазмената концентрация на



флутиказонов пропионат, което води до подчертано намаление на серумната концентрация на кортизол. По време на постмаркетинговото използване, има съобщения за лекарствени взаимодействия с клинично значение при пациенти, които получават, интраназално или инхалаторно, флутиказон и ритонавир, което води до системни кортикостероидни ефекти. Очаква се едновременното лечение с инхибитори на СУРЗА, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличавения риск от системни кортикостероидни ефекти, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни ефекти.

Проучвания са показали, че други инхибитори на цитохром P450 3A4 водят до незначителни (еритромицин) и слаби (кетоназол) увеличения на системната експозиция към флутиказонов пропионат, без забележимо намаление на серумните концентрации на кортизол. Въпреки това, препоръчва се внимание при едновременното приемане на мощен инхибитор на цитохром P450 3A4 (като кетоназол), тъй като съществува потенциална възможност за повишена системна експозиция към флутиказонов пропионат.

Азеластинов хидрохлорид

Не са провеждани специални проучвания на взаимодействието със спрей за нос, съдържащ азеластинов хидрохлорид. Провеждани са проучвания на взаимодействието при високи перорални дози. Те, обаче, нямат отношение към спрея за нос, съдържащ азеластинов хидрохлорид, тъй като далечните препоръчителни назални дози водят до много по-малка системна експозиция. Въпреки това, трябва да се внимава при прием на азеластинов хидрохлорид от пациенти, които едновременно употребяват седативни лекарства или такива, действащи на ЦНС, тъй като седативният ефект може да бъде усилен. Алкохолът, също може да засили този ефект (вж. точка 4.7).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма налични данни за употребата на азеластинов хидрохлорид и флутиказонов пропионат от бременни жени или те са ограничени. Поради това, спрей за нос Флутел Плюс трябва да се използва при бременност, само ако потенциалните ползи оправдават потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали прилагания в носа азеластинов хидрохлорид/негови метаболити или флутиказонов пропионат/негови метаболити се отделят в кърмата. Спрей за нос Флутел Плюс трябва да се използва по време на кърмене, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за новороденото/кърмачето (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Налични са само ограничени данни във връзка с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флутел Плюс не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

В изолирани случаи, при употреба на спрей за нос Флутел Плюс могат да възникнат умора, отпадналост, изтощение, замаяност или слабост, които могат да са причинени и от самото заболяване. В тези случаи, може да се влоши способността за шофиране и работа с машини. Алкохолът може да засили този ефект.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

След приложение, често може да възникне дисгеузия, специфичен за веществото, нещиплив вкус (дължащ се често на неправилен начин на приложение, а именно прекалено наклонено накланяне на главата назад при употреба).



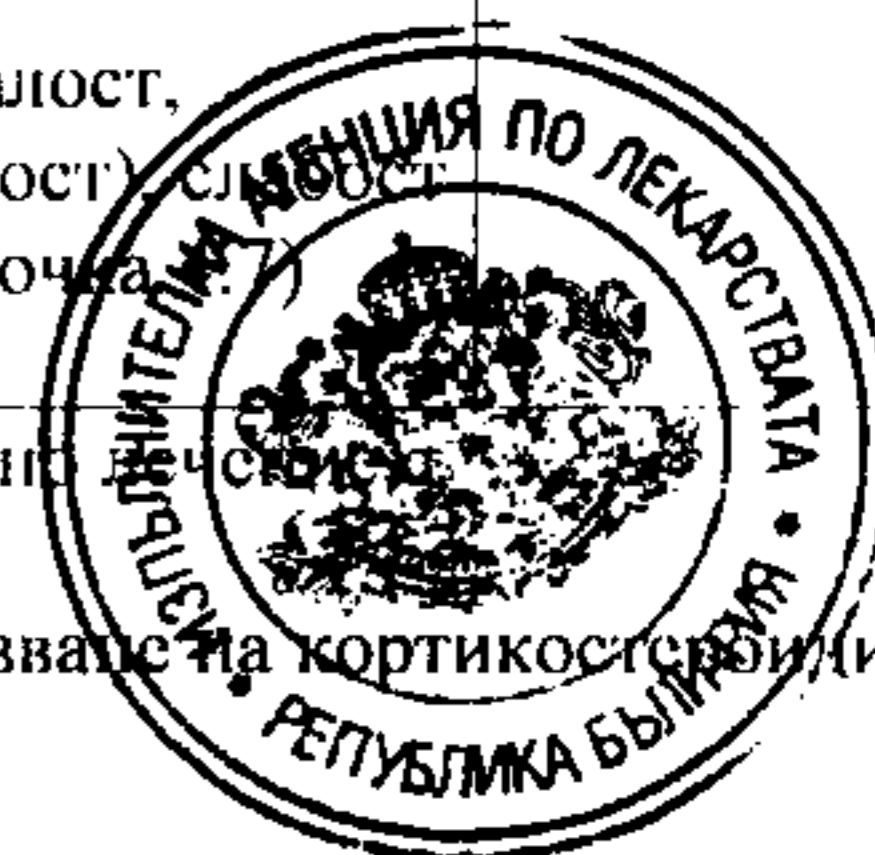
Табличен списък на нежеланите реакции

Следната конвенция е използвана за класифициране на честотата: Много чести $\geq 1/10$; Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$; Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$; Много редки $< 1/10\ 000$; С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Честота	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Системо-органични класове						
Нарушения на имунната система					Свръхчувствителност включително анафилактични реакции, ангиоедем (едем на лицето или езика и кожен обрив), бронхоспазъм	
Нарушения на нервната система		Главоболие, дисгеузия (неприятен вкус), неприятен мирис			Замаяност, сомноленгност (сънливост)	
Нарушения* на очите					Глаукома, увеличено вътреочно налягане, катаракта	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис		Назален дискомфорт (включително дразнене, парене, сърбеж в носа), кихане, сухота в носа, кашлица, сухота в гърлото дразнене в гърлото		Перфорация на носната преграда** ерозия на лигавицата.	Рани по носната лигавица
Стомашно-чревни нарушения				Сухота в устата	Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					Обриви, пруритус, уртикария	
Обща нарушения и ефекти на мястото на приложение					Умора (отпадналост, изтощеност) (вижте точка 4.4)	

*Има много малък брой спонтанни съобщения след продължително интраназално използване на флутиказон пропионат.

**Има съобщение за перфорация на носната преграда след интраназално използване на кортикостероиди.



От някои назални кортикостероиди могат да възникнат системни ефекти, особено когато се прилагат във високи дози за продължителни периоди (вж. точка 4.4).

При деца, лекувани с назални кортикостероиди, е наблюдавано забавяне в растежа. Забавяне на растежа е възможно и при юноши (вж. точка 4.4).

В редки случаи, при дългосрочно приложение на назални глюкокортикостероиди е била наблюдавана остеоопороза.

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

При назално приложение не се очакват реакции от предозиране.

Няма налични данни от пациенти за ефектите на остро и хронично предозиране с интраназално приложение на флутиказонов пропионат.

Интраназалното приложение на 2 милиграма флутиказонов пропионат (10 пъти над препоръчителната дневна доза) два пъти дневно, за период от седем дни, при здрави доброволци не е оказало ефект върху функцията на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната (HPA) ос.

Прилагането на по-високи дози от препоръчителните, за по-дълъг период от време, може да доведе до временно потискане на надбъбречната функция.

При тези пациенти, лечението с Флутел Плюс назален спрей трябва да продължи при доза, която е достатъчна да контролира симптомите; надбъбречната функция се възстановява за няколко дни и може да бъде проверена чрез измерване на плазмения кортизол.

Въз основа на резултати от опити с животни, в случай на предозиране след случаен перорален прием, могат да се очакват нарушения на централната нервна система (включително сънливост, объркване, кома, тахикардия и хипотония), причинени от азеластинов хидрохлорид. Лечението на тези нарушения трябва да бъде симптоматично. В зависимост от погълнатото количество се препоръчва промивка на стомаха. Няма известен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Деконгестанти и други назални препарати за локално приложение, кортикостероиди/флутиказон, комбинации АТС код: R01AD58

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Спрей за нос Флутел Плюс съдържа азеластинов хидрохлорид и флутиказонов пропионат. Тези компоненти имат различни механизми на действие и синергични ефекти по отношение подобрение на симптомите на алергичен ринит и риноконюнктивит.



Флутиказонов пропионат

Флутиказонов пропионат е синтетичен трифлуориран кортикостероид, който има много висок афинитет към глюкокортикоидния рецептор и силно противовъзпалително действие, напр. 3-5 пъти по-силно от дексаметазон при определяне на свързването с клониран човешки глюкокортикоиден рецептор и на генната експресия.

Азеластинов хидрохлорид

Азеластин, производно на фгалазинон, се класифицира като силно, дългодействащо, противоалергично съединение, селективен H_1 -антагонист, стабилизатор на мастоцитите и противовъзпалителни свойства. Данни от *in vivo* (предклинични) и *in vitro* проучвания показват, че азеластин инхибира синтеза или освобождаването на химическите медиатори, за които е известно, че участват в ранните и късните етапи на алергичните реакции, напр. левкотриени, хистамин, тромбоцит-активиращ фактор (РАФ) и серотонин.

Облекчение на алергичните симптоми на носа се наблюдава 15 минути след приложение.

Спрей за нос Флутел Плюс

В 4 клинични изпитвания при възрастни и юноши с алергичен ринит, едно впръскване на спрей за нос Флутел Плюс във всяка ноздра два пъти дневно е подобрило значително назалните симптоми (състоящи се от ринорея, назална конгестия, кихане и сърбеж в носа) в сравнение с плацебо, монотерапия с азеластинов хидрохлорид и монотерапия с флутиказонов пропионат. При всичките 4 изпитвания са наблюдавани значително подобрение на очните симптоми (състоящи се от сърбеж, слъзене/навлажняване и зачервяване на очите) и свързаното със заболяването качество на живот на пациентите (Въпросник за качеството на живот при риноконюнктивит - RQLQ).

В сравнение с продаван на пазара спрей за нос, съдържащ флутиказонов пропионат, със спрей за нос Флутел Плюс е постигнато съществено подобрение на симптомите (50% намаление на тежестта на назалните симптоми) значително по-рано (3 дни и повече). По-добрият ефект на спрей за нос Флутел Плюс, в сравнение със спрей за нос с флутиказонов пропионат, е бил поддържан в едногодишно проучване, при пациенти с хроничен персистиращ алергичен ринит и неалергичен/вазомоторен ринит.

При изследване, в камерата за излагане на алергени от прахец, първо статистически значимо облекчаване на носните симптоми е наблюдавано 5 минути след прилагане на Флутел Плюс назален спрей (в сравнение с плацебо). 15 минути след приложението на Флутел Плюс 60% от пациентите съобщават за клинично значимо намаляване на симптоматиката с поне 30%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интраназално приложение на две впръсквания спрей за нос Флутел Плюс на ноздра (548 микрограма азеластинов хидрохлорид и 200 микрограма флутиказон пропионат), средната (\pm стандартното отклонение) пикова плазмена концентрация (C_{max}) е била $194,5 \pm 74,4$ pg/ml за азеластин и $10,3 \pm 3,9$ pg/ml за флутиказонов пропионат, а средната обща експозиция (AUC) 4217 ± 2618 pg/ml*hr за азеластин и $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*hr за флутиказон пропионат. Средното време до пиковата концентрация (t_{max}) за единична доза е било 0,5 часа за азеластин и 1,0 час за флутиказон пропионат.

Системната експозиция на флутиказон пропионат е била ~50% увеличена при сравнение на спрей за нос Флутел Плюс с продаван на пазара спрей за нос, съдържащ флутиказон пропионат. Спрей за нос Флутел Плюс е бил еквивалентен на продавания спрей за нос с азеластин по отношение на системната експозиция на азеластин. Няма доказателства за фармакокинетични взаимодействия между азеластинов хидрохлорид и флутиказонов пропионат.

Разпределение

Флутиказонов пропионат има висок обем на разпределение при стационарно състояние (приблизително 318 литра). Свързването с плазмените протеини е 91%.

Обемът на разпределение на азеластин е висок, което показва разпределение предимно в тъканите.



периферната тъкан. Пивото на протеиновото свързване е 80-90%. Допълнително и двете лекарствени вещества имат широк терапевтичен прозорец. По тази причина, реакции, дължащи се на изместване на лекарството от мястото му на свързване, са малко вероятни.

Биотрансформация

Флутиказонов пропионат се отделя бързо от системното кръвообращение, основно чрез чернодробен метаболизъм до неактивен метаболит на карбоксиловата киселина, чрез ензим CYP3A4 от системата от цитохром P450. Погълнатият флутиказонов пропионат също подлежи на екстензивен метаболизъм на първото преминаване. Азеластин се метаболизира до N-дезметил азеластин чрез различни CYP изоензими, основно CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19.

Елиминиране

Скоростта на елиминиране на интравенозно приложен флутиказонов пропионат е линейна в границите на дозата от 250-1 000 микрограма и се характеризира с висок плазмен клирънс (CL=1,1 l/min). Пиковата плазмена концентрация намалява с приблизително 98% в рамките на 3-4 часа, като само ниски плазмени концентрации са били асоциирани с 7,8 h терминален полуживот. Бъбречният клирънс на флутиказонов пропионат е с пренебрежима стойност (<0,2%) и по-малко от 5% е под формата на метаболит на карбоксиловата киселина. Главният път на елиминиране е чрез отделяне на флутиказонов пропионат и неговите метаболити в жлъчната течност. Плазменият полуживот на елиминиране след единична доза азеластин е приблизително 20-25 часа за азеластин и около 45 часа за терапевтично активния метаболит N-дезметил азеластин. Елиминирането се извършва основно с изпражненията. Постоянното отделянето на малки количества от дозата в изпражненията предполага, че може да се осъществява известна enteroхепатална циркулация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Флутиказонов пропионат

Резултатите от общите токсикологични изпитвания са сходни с тези, наблюдавани при други глюкокортикоиди и се свързват със завишена фармакологична активност. Има малка вероятност тези резултати да са от значение за хората, имайки предвид препоръчителните назални дози, които водят до минимална степен на експозиция. При конвенционални изпитвания за генотоксичност не са наблюдавани генотоксични ефекти от флутиказонов пропионат. В допълнение, няма свързано с лечението нарастване на честотата на образуване на тумори, след двугодишни изпитвания с инхалация при плъхове и мишки.

Проучвания с животни са показали, че глюкокортикоидите предизвикват малформации, включително ценната небце и вътрематочно забавяне на растежа. Отново, има малка вероятност това да е от значение за хората, имайки предвид препоръчителните назални дози, които водят до минимална системна експозиция (вж. точка 5.2).

Азеластинов хидрохлорид

Азеластинов хидрохлорид не показва сенсibiliзиращ потенциал при морски свинчета. Азеластин не е показал генотоксичен потенциал в серия от *in vitro* и *in vivo* изпитвания, нито карциногенен потенциал при плъхове и мишки. При мъжки и женски плъхове, перорални дози азеластин по-високи от 3 mg/kg/ден са предизвикали свързано с дозата понижение на индекса на фертилитета; по време на проучвания за хронична токсичност, не са установени никакви свързани с веществото промени в репродуктивните органи на мъжките и женски животни. Въпреки това, ембриотоксични и тератогенни ефекти при плъхове, мишки и зайци са възникнали само при токсични за майката дози (напр. наблюдавани са скелетни малформации при плъхове и мишки с дози от 68,6 mg/kg/ден).

Спрей за нос Флутел Плюс

Изследвания на токсичността с многократна интраназална доза спрей за нос Флутел Плюс при плъхове за период до 90 дни и при кучета за 14 дни не са показали нови нежелани ефекти в сравнение с отделните компоненти.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза и кармелоза натрий
Глицерол
Глюкоза, безводна
Фенилетилов алкохол
Динатриев едетат
Полисорбат 80
Бензалкониев хлорид
Хлороводородна киселина, концентрирана
Натриев хидроксид
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години
Срок на годност след първо отваряне - 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Спрей за нос, бяла до почти бяла хомогенна суспензия, с лек аромат на роза. Флутел-Ф е наличен в тъмна стъклена бутилка (клас III), с вместимост 30 ml, която съдържа 120 впръсквания, затворена с бял назален апликатор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Еврона ЕООД
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №:



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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2024 г.

