

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

NORMIX / НОРМИКС 200 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Филм-обложена таблета:

Секоја филм-обложена таблета содржи 200 mg рифаксимин.

За целосна листа на ексципиенти, погледнете под точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

- Акутни и хронични интестинални инфекции предизвикани од Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии, синдром на дијареа.
- Дијареа предизвикана од нарушување на рамнотежата на интестиналната микробиолошка флора (летна дијареа, патничка дијареа, ентероколитис)
- Пред и пост-оперативна профилакса на инфективните компликации при операции на гастроинтестиналниот тракт.
- Дополнителна терапија во третирањето на хиперамонEMIја.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Лекување на дијареа

Препорачана доза:

Возрасни и деца над 12 години: една филм-обложена таблета од 200 mg секои 6 часа.

Пред и пост оперативен третман

Препорачана доза:

Возрасни и деца над 12 години: две филм-обложени таблети од 200 mg на секои 12 часа



Дополнителна терапија во третманот на хиперамонEMIја

Препорачана доза:

Возрасни и деца над 12 години: две филм-обложени таблети од 200 mg секои 8 часа.

Лекот може да се употребува со или без употреба на храна.

Во зависност од советите на лекарот, наведените дози можат да претрпат промени како во количината, така и во интервалот меѓу дозите. Доколку не е поинаку пропишано, третманот не треба да надминува 7 дена.

Повозрасни пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата бидејќи податоците за безбедноста и ефикасноста на NORMIX не покажуваат разлики при употребата кај помладите и повозрасните пациенти.

Нарушена хепатална функција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб, потребна е претпазливост кај пациентите со хепатално нарушување (видете под 5.2)

Нарушена ренална функција

Иако не е предвидена промена на дозата, потребно е внимание кај употребата на лекот кај пациенти со нарушена функција на бубрезите (видете под 5.2)

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на рифаксиминот кај деца помлади од 12 години не се востановени.

Тековно расположивите податоци образложени се во делот 5.1, но не може да се направи никаква препорака во врска со дозирањето.

Начин на употреба

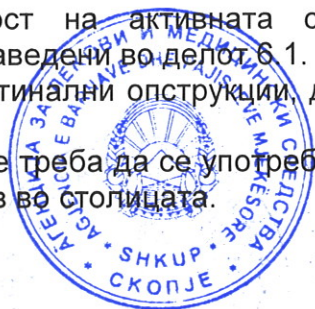
Филм-обложени таблети: орално, со чаша вода.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанца рифамицин или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Случаи на интестинални опструкции, дури и делумни или тешки улцерозни лезии на цревата.

Рифаксиминот не треба да се употребува кај пациенти со дијареа со компликации од треска или крв во столицата.



4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Сериозни реакции на кожата

Пријавени се тешки кожни несакани реакции (SCARs) вклучувајќи Stevens-Johnson синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), кои можат да бидат опасни по живот или фатални, [непозната фреквенција] во врска со третманот со рифаксимин. Во моментот на препишување, пациентите треба да се информираат за знаците и симптомите и внимателно да се следат за кожни реакции. Доколку се појават знаци и симптоми кои сугерираат на овие реакции, рифаксимин треба веднаш да се повлече и да се разгледа алтернативен третман (како што е соодветно). Ако пациентот развил сериозна реакција како што е SJS или TEN со употреба на рифаксимин, третманот со рифаксимин не смее да се рестартира кај овој пациент во секое време.

Клиничките податоци покажуваат дека рифаксиминот не е делотворен во третманот на интестинални инфекции предизвикани од инвазивни интестинални патогени како оние од родовите *Campylobacter jejuni*, *Salmonella species* и *Shigella species*, кои вообичаено предизвикуваат дијареа, треска, крв во столицата и чести столици.

Третманот треба да се прекине доколку симптомите се влошат или доколку се присутни подолго од 48 часа. Потребно е да се земе во предвид алтернативна терапија со антибиотици.

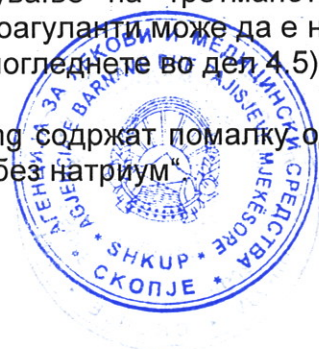
Појавата на дијареа поврзана со *Clostridioides difficile* (CDAD) забележана е при употребата на скоро сите антибактериски агенти, вклучително и рифаксимин. Не може да се отфрли можната поврзаност на третманот со рифаксимин со CDAD или псевдомембранозен колитис.

Потребно е внимание при истовремената употреба на рифамицин и П-гликопротеински инхибитор, како што е циклоспоринот (видете под 4.5).

Пациентите треба да бидат информирани дека и покрај занемарливата апсорпција на лекот (помала од 1%), како и сите деривати на рифамицинот, рифамицинот може да предизвика црвеникава обоеност на урината.

И намалувањето и зголемувањето на интернационалниот нормализиран сооднос - INR (во некои случаи со појава на крв) се пријавени кај пациенти кои се на варфарин и препишан рифаксимин. Ако е неопходно ко-администрирање, интернационалниот нормализиран сооднос треба внимателно да биде мониториран со додавање или повлекување на третманот со рифаксимин. Прилагодување на дозата за орални антикоагуланти може да е неопходно за да се одржи саканото ниво на антикоагулација (погледнете во дел 4.5).

Филм-обложените таблети NORMIX 200 mg содржат помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи суштински „без натриум“



4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Нема достапни искуства со употреба на рифаксиминот кај лица кои употребуваат други антибактериски агенти на база на рифамицин за третирање на системски бактериски инфекции.

Ин vitro податоците укажуваат дека рифаксиминот не ги инхибира значително ензимите на главните цитохроми P-450 (CYP) кои се одговорни за метаболизмот на лекот (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4). Во *ин vitro* индукциските студии, рифаксиминот не индуцирал CYP1A2 и CSP2B6, но се покажал како слаб индуктор на CYP3A4.

Кај здрави единки, клиничките студии за интеракции на лекот, покажале дека рифаксиминот нема значајно влијание врз фармакокинетиката на CYP супстратите, но кај лицата со нарушена хепатална функција не може да се исклучи можноста рифаксиминот да ја намали изложеноста на паралелно употребените CYP3A4 субстрати (на пр. варфарин, антиепилептици, антиаритмици, орални контрацептиви), како резултат на повисоката системска изложеност во однос на здравите лица.

И намалувањето и зголемувањето на интернационалниот нормализиран сооднос - INR (во некои случаи со појава на крв) се пријавени кај пациенти кои се на варфарин и препишан рифаксимин. Ако е неопходно ко-администрирање, интернационалниот нормализиран сооднос треба внимателно да биде мониториран со додавање или повлекување на третманот со рифаксимин. Прилагодување на дозата за орални антикоагуланти може да е неопходно.

Ин vitro студија покажува дека рифаксимин е супстрат на P-glycoprotein (P-gp) и метаболизиран од CYP3A4. Не е познато дали придружните лекови кои го инхибираат CYP3A4 можат да ја зголемат системската изложеност на рифаксимин.

Кај здрави субјекти, паралелната употреба на единечна доза на циклоспорин (600 mg), потентен инхибитор на P-гликопротеинот, со единечна доза на рифаксимин (550 mg) резултирала во 83 пати и 124 пати зголемување на средната вредност на C_{max} и AUC_{∞} на рифаксиминот. Клиничкото значење на ова зголемување во системската изложеност не е познато.

Потенцијалните интеракции со други лекови на ниво на носител е оценета *ин vitro*. Овие студии укажуваат на тоа дека клиничка интеракција помеѓу рифаксиминот и други соединенија кои се подложени на ефлукс преку P-gp и другите транспортни протеини (MRP2, MRP4, BCRP и BSEP) е малку веројатна.

Пациентите би требало да го употребуваат рифаксиминот најмалку 2 часа по земањето на медицински јаглен.

4.6. Плодност, бременост и доене



Бременост

Нема или има ограничен број на податоци со употребата на рифаксимин кај бремени жени.

Студиите на животни покажаа минливи ефекти на осификација и скелетни варијации на фетусот (види дел 5.3). Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

Normix не се препорачува за време на бременоста.

Доење

Не е познато дали рифаксиминот и неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко.

Ризикот по новороденчиња/доенчиња не може да се исклучи.

Мора да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине/апстинира од терапија со Normix, земајќи ги во предвид ползата од доењето за детето и ползата од терапијата за жената.

Плодност

Студиите на животни не индицираат директно или индиректно штетно влијание врз машката и женската плодност.

4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

Во контролираните клинички испитувања забележани се појави на вртоглавица и поспаност. Сепак рифаксиминот има занемарливо влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

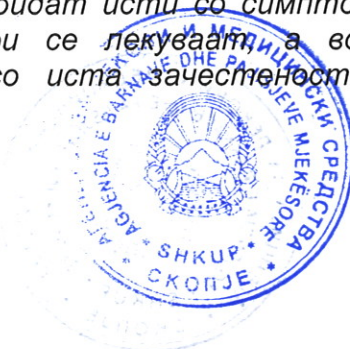
Пријавени се тешки кожни несакани реакции (SCARs), вклучувајќи го *Stevens-Johnson* синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), поврзани со третманот со рифаксимин. Повеќето случаи биле пријавени кај пациенти со заболување на црниот дроб (како што е цироза или хепатитис). (види дел 4.4).

Клинички студии

Во текот на двојно слепи контролирани клинички испитувања или клиничко-фармаколошки студии, дејството на рифаксиминот се споредува со плацебо или други антибиотици, со што се обезбедени квантитативни податоци за безбедност.

Забелешка: Многу од несаканите дејства кои се наведени (особено гастроинтестинални реакции) можат да бидат исти со симптомите кои се припишуваат на основните болести кои се лекуваат, а во текот на клиничките испитувања, се пријавени со иста зачестеност како и кај пациентите третирани со плацебо.

Пост-маркетингшкото искуство



Во периодот по одобрувањето на употреба на производот биле пријавени уште повеќе несакани дејства, фреквенцијата на овие реакции не е позната (не може да се процени од достапните податоци).

При евалуирањето на зачестеноста на несаканите дејства како базична се зема следната поделба на зачестеноста:

Многу чести ($\geq 1 / 10$); Чести ($\geq 1 / 100, < 1 / 10$); Невообичаени ($\geq 1 / 1,000, < 1 / 100$); Ретки ($\geq 1 / 10,000, < 1 / 1,000$); Многу ретки ($< 1 / 10,000$); Непознато (не може да се процени од достапните податоци).

MedDRA класификација на системи на органи	Чести	Невообичаени	Ретки	Непознато
Инфекции и инфестации		Кандидијаза, херпес симплекс, назофарингитис, фарингитис, инфекции на горниот респираторен тракт		<i>Clostridioides difficile</i> инфекција
Нарушување на крвта и лимфниот систем		Лимфоцитоза, моноцитоза, неутропенија		Тромбоцитопенија
Нарушување на имунолошкиот систем				Анафилактички реакции, хиперсензитивност
Нарушување на метаболизмот и исхраната		Намален апетит, дехидратација		
Психијатриски нарушувања		Несоница, абнормални сонисхта, депресивно расположение, нервоза		
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавици, главоболка	Мигрена, хипотензија, параестезија, синусна главоболка, сонливост		Пресинкопа
Нарушување на видот		Диплопија		
Нарушување на системот за слух		Вертиго, болка во увото		
Нарушувања на срцевата функција		Палпитации		
Васкуларни		Повишен крвен		



MedDRA класификација на системи на органи	Чести	Невообичаени	Ретки	Непознато
поремерувања		притисок, напливи на врелина		
Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања		Диспнеа, назална конгестија, суво грло, орофарингеална болка, кашлица, ринореа		
Гастроинтестинални нарушувања	Констипација, абдоминална болка, абдоминална дистензија дијареа, флатуленција гадење, ректални тенезми, дефекациска итност, повраќање	Асцит, диспепсија, гастроинтестинални -мотилитетни нарушувања, болка во горниот дел од стомакот, хематохезија, мукозни столица, тврда столица, сува уста, нарушувања на вкусот		
Хепатобилијарни нарушувања		Зголемена аспартат аминотрансфераза		Абнормални отчитувања на тестовите на функцијата на хепарот
Нарушувања на кожата и поткожните ткива		Исип, ерупции и егзантеми, изгореници ¹		<i>Stevens-Johnson</i> синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), ангиоедем, дерматитис, ексфолијативен дерматитис, егзема, erythemas, пурпура, пруритус, уртикарија
Нарушувања на мускуло-скелетниот систем и врзивните ткива		Болки во грбот, мускулна слабост, грчеви во мускулите, болка во вратот, мијалгија		
Нарушувања на бубрезите и уринарниот тракт		Крв во урината, гликозурија, полакиурија, полиурија, протеинурија		
Нарушувања на		Полименореа		



MedDRA класификација на системи на органи	Чести	Невообичаени	Ретки	Непознато
репродуктивниот систем				
Општи нарушувања и состојби на местото на примена	Пирексија	Астенични состојби, треска, ладна пот, болка и непријатност, периферен едем, болести слични на грипот, хиперхидроза		
Испитувања				Меѓународен нормализиран сооднос - абнормален

¹ Според извештајот на испитувачот, наведениот термин "изгореници", се однесува на вистински изгореници, а не на фотосензитивна реакција.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на состојбата помеѓу користа/ризикут на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции преку Националниот систем за известување. Здравствените работници треба да пријавуваат било какви сомнителни несакани во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Во клиничките испитувања кај пациенти кои страдаат од патничка дијареа, дози до 1800 mg/ден се толерираат, без какви било сериозни клинички симптоми. Дури и кај пациенти / лица со нормална бактериска флора рифаксимин во дози до 2400 mg/ден во тек на 7 дена не резултира со било какви релевантни клинички симптоми поврзани со висока доза.

Во случај на случајно предозирање, се предлага симптоматско лекување и нега. Во случај на неодамнешна администрација, празнењето на желудникот може да биде корисно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Лекот NORMIX содржи рифаксимин [4-дезоксид-4'метил пиридо (1',2'-1,2) имидазо (5,4-с) рифамицин-Su] во полиморфна форма α .



5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антидиареали, антиинфламатори и интестинални анти-инфективи, антибиотици.

АТС код: А07АА11

Механизам на дејство

Рифаксимин е антибактериски лек од класата на рифамицин која неповратно ја врзува бета подгрупата на бактерискиот ензим ДНК-зависната РНК полимераза и следствено, ја инхибира синтезата на бактериската РНК.

Рифаксиминот има широк антибактериски спектар против повеќето Грам-позитивни и –негативни аеробни и анаеробни бактерии одговорни за интестиналните инфекции.

Благодарение на многу малата апсорпција од страна на гастро-интестиналниот тракт, рифаксиминот во полиморфната форма α делува локално, во интестиналниот лумен и клинички е неефикасен против инвазивните патогени, и покрај тоа што овие бактерии се подложни ин витро.

Механизам на резистентност

Развојот на резистентност кон рифаксимин е примарно реверзибилна хромозомска алтернација во еден чекор во *rpoV* генетското кодирање на бактериската РНК полимераза. Појавата на резистентна субпопулација помеѓу бактериите изолирани кај пациентите со патничка дијареа била многу ретка.

Клиничките студии кои ги проучуваат промените во подложноста на интестиналната флора кај пациентите погодени од патничка дијареа не успеале да детектираат појава на резистентни Грам-позитивни (пр. *enterococci*) и грам негативни (*E. coli*) организми во текот на тридневниот третман со рифаксимин.

Развивањето резистентност кај нормалната интестинална бактериска флора било тестирано со повторени високи дози на рифаксимин кај здрави субјекти и пациенти со инфламаторно заболување на цревата. Забележано било развивање на видови резистентни на рифаксимин, но тие се покажале нестабилни и не успеале да го колонизираат гастроинтестиналниот тракт или да ги заменат рифаксимин-сензитивните видови. При прекинувањето на третманот, резистентните видови брзо исчезнале.

Експерименталните и клиничките податоци покажуваат дека третманот со рифаксимин кај пациенти носители на *Mycobacterium tuberculosis* или *Neisseria meningitidis* нема да развие резистентност на рифампицин.

Подложност

Рифаксиминот е антибактериски агент кој не се апсорбира. *Ин витро* тестовите за подложност не можат да се употребат за да се воспостави сигурна проценка на подложноста или резистентноста на бактериите на рифаксимин. Во моментот не постојат достаточни податоци за воспоставување на граничните вредности за



тестирање на подложноста.

Поради многу малата апсорпција на рифаксиминот од страна на гастроинтестиналниот тракт, тој не е клучички ефикасен против инвазивните патогени, и покрај тоа што овие бактерии се подложни во *ин vitro* услови.

Клиничка ефикасност

Клиничките студии кај пациентите со патничка дијареа ја покажуваат клиничката ефикасност на рифаксиминот против ЕТЕС (*Enterotoxigenic E. coli*) и ЕАЕС (*Enteraggregative E. coli*). Овие бактерии се доминантно одговорни за предизвикување на патничката дијареа кај лица кои патувале низ Медитеранските земји или тропските и субтропските региони.

Педијатриска популација

Ефикасноста, безбедноста и дозирањето на рифаксиминот кај педијатриските пациенти помлади од 12 годишна возраст, не се востановени.

Прегледот на научната литература идентификува 9 студии на ефикасноста на лекот кај педијатриската популација кои вклучиле 371 дете, од кои 233 земале рифаксимин. Повеќето од децата биле на возраст над 2 години. Карактеристично за сите студии е тоа што децата имале дијареа од бактериско потекло (докажана пред, за време или по третманот).

Податоците ("*per se*" и мета-анализа студиите) покажуваат дека постои позитивен тренд да се демонстрира ефикасноста на рифаксимин во специјални услови (акутна дијареа – воглавно рекурентна или со релапси – за која се знае или би требало да е преизвикана од неинвазивни бактерии подложни на рифаксимин, како што е *Escherichia coli*).

Најчесто употребувана доза кај деца на возраст меѓу 2 и 12 години во овие лимитирани студии со по неколку пациенти, била во рамките 20-30 mg/kg/ден во 2 до 4 дози (видете под 4.2)

5.2. Фармакокинетски својства

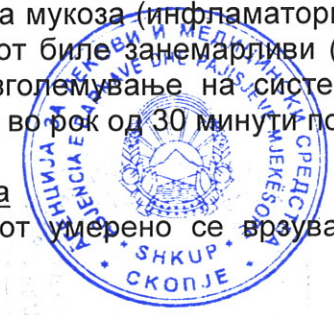
Апсорпција

Фармакокинетиските студии кај стаорци, кучиња и луѓе покажале дека рифаксиминот во полиформната форма α , кога се употребува по перорален пат, практично не се апсорбира (помалку од 1%). Во фармакокинетичките компаративни студии, докажано е дека рифаксиминот во полиморфните форми, различен од α , има апсорпција значително поголема.

По повторени терапевтски дози кај здрави лица и пациенти со оштетена интестинална мукоза (инфламаторно заболување на цревата), плазма нивоата на рифаксиминот биле занемарливи (помалку од 10 ng/ml). Забележано е клинички незначајно зголемување на системската апсорпција на рифаксиминот, кога се употребувал во рок од 30 минути по високо мастен оброк.

Дистрибуција

Рифаксиминот умерено се врзува за плазма протеините. Во *ин vivo* услови,



средното ниво на врзување за плазма протеините било 67,5% кај здрави субјекти и 62% кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб.

Биотрансформација

Во анализа на фекалните екстракти се покажало присуство на рифаксиминот како непроменета молекула, што укажува дека тој не се деградира ниту се метаболизира во текот на неговото поминување низ гастроинтестиналниот тракт.

Студија со радио-обележен рифаксимин покажала уринарно излучување на рифаксиминот 0,025% од употребената доза, додека <0.01% од дозата се излучува како 25-десацетилрифаксимин, единствениот метаболит на рифаксиминот кој е забележан кај луѓето

Елиминација

Во студија со радио-обележан рифаксимин докажано е дека ¹⁴C-рифаксимин скоро ексклузивно и комплетно се екскретира преку фецесот (96,9% од употребената доза). Уринарното екскретирање на ¹⁴C-рифаксимин не надминува 0.4% од употребената доза.

Линеарност/Нелинеарност

Степенот и обемот на системската изложеност на луѓето на рифаксимин се покажа дека се карактеризира со нелинеарна (дозно зависна) кинетика, што е конзистентно со можната апсорпција со ограничената стапка на растворливост на рифаксиминот

Специфични популации

Ренално нарушување

Нема расположиви клинички податоци за употребата на рифаксиминот кај пациенти со нарушена ренална функција.

Нарушување на хепарот

Расположивите клинички податоци за пациентите со нарушување на хепарот покажуваат системска изложеност повисока од онаа забележана кај здравите субјекти. Зголемувањето во системската изложеност на рифаксимин кај субјектите со нарушување на функцијата на црниот дроб треба да се интерпретира во светлото на неговото локално делување во гастроинтестиналниот тракт и на неговата ниска системска биорасположивост, како и врз основа на расположивите податоци за безбедноста на употребата на рифаксиминот кај лица со цироза.

Според тоа, не се препорачува прилсгодување на дозата, поради фактот што рифаксиминот има локално дејство.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на рифаксиминот не била испитувана кај педијатриската популација од било која возраст.



5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Неклинички податоци не укажуваат некој особен ризик за луѓето врз база на конвенционалните *фармаколошки студии за безбедност*, токсичност на повторени дози, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Во студија на феталниот развој на ембрионот стаорци, при доза од 300 mg/kg/дневно, било забележано благо и минливо одложување на осификација - кое не влијае на нормалниот развој на потомството. Кај зајациите, по орална администрација на рифаксимин за време на бременоста, било забележано зголемување на инциденцата на скелетни варијации. Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Филм-обложени таблети

Јадро на таблетата

натриум скроб гликолат, тип А

глицерол дистеарат

колоидна безводна силика

талк

микрокристална целулоза

Облога на таблетата

хипромелоза

титаниум диоксид E171

динатриум едетат

пропилен гликол

црвен железен оксид E172

6.2. Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.



6.5. Природа и содржина на пакувањето

Филм-обложени таблети:

PVC-PE-PVDC/Алуминиумски блистер кој содржи 12 филм-обложени таблети

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување и ракување

Евентуалниот остаток од лекот треба да се отстрани во согласност со локално важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

ГООДВИЛЛ ПХАРМА ДОО за трговија услуги, експорт-импорт
СУБОТИЦА - ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ
ул. Борка Талевски бр.71/влез 1-к.3 ст.11, 1000 Скопје

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-3843/6 од 29.09.2016 година – прва регистрација
11-3376/2 од 16.11.2021 година – обнова на регистрација

9. ДАТА НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО

Датум на прва регистрација: 29.06.2016 година
Дата на обновување на регистрација: 16.11.2021 година

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2025 година



