

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brimogen, 2 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2,0 mg brymonidyny winianu, co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.

Jedna kropla produktu leczniczego zawiera około 0,07 mg brymonidyny winianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,05 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Klarowny, lekko żółtawy roztwór.

pH: 6,3 - 6,5

Osmolalność: 260-310 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym.

- W monoterapii u pacjentów, u których leczenie miejscowymi lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne (beta-adrenolitykami) jest przeciwwskazane.
- Jako leczenie wspomagające w połączeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe, kiedy ciśnienie śródgałkowe (IOP) jest niewystarczająco zmniejszane przy zastosowaniu pojedynczego leku (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w wieku podeszłym)

Zalecaną dawką jest jedna kropla produktu leczniczego Brimogen do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, w przybliżeniu w odstępie 12-godzinnym. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu ograniczenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku zaleca się uciśnięcie przez jedną minutę worka łzowego w kącie przyśrodkowym oka. Należy to wykonać natychmiast po zakropleniu każdej kropli.

Jeśli podawany jest więcej niż jeden lek okulistyczny stosowany miejscowo, poszczególne leki należy zakraplać w odstępach 5–15 minutowych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brimogen nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Brimogen u młodzieży (od 12 do 17 lat).

Brimogen nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat i jest przeciwwskazany u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.9). Wiadomo, że u noworodków mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u dzieci nie zostały ustalone.

Sposób podawania

Podanie do oka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Noworodki i niemowlęta (dzieci poniżej 2 lat) (patrz punkt 4.8).
- Pacjenci przyjmujący inhibitory monoamino oksydazy (MAO) oraz pacjenci przyjmujący leki przeciwdepresyjne, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieciom w wieku 2 lat i starszym, zwłaszcza w wieku od 2 do 7 lat i (lub) o masie ciała ≤ 20 kg, należy podawać produkt leczniczy ostrożnie przy dokładnej obserwacji, ze względu na wysoką częstość i duże nasilenie występującej senności (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką lub niestabilną i niekontrolowaną chorobą sercowo-naczyniową.

W przebiegu badań klinicznych u niektórych pacjentów (12,7%) obserwowano reakcję alergiczną dotyczącą oczu (szczegółowo patrz punkt 4.8.). W razie zaobserwowania reakcji alergicznej należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Brimogen.

Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości dotyczące oczu po zastosowaniu kropli do oczu zawierających brymonidyny winian, przy czym niektóre ze zgłoszeń określono jako powiązane z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym (IOP).

Brimogen należy stosować ostrożnie u pacjentów z depresją, niewydolnością krążenia mózgowego lub wieńcowego, zespołem Raynauda, hipotonią ortostatyczną lub zakrzepowo-zarostowym zapaleniem naczyń.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Brimogen u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; należy zachować ostrożność podczas leczenia takich pacjentów.

Benzalkoniowy chlorek wchodzący w skład produktu leczniczego Brimogen, jako środek konserwujący może powodować podrażnienie oczu. Należy unikać stosowania miękkich soczewek kontaktowych. Przed zastosowaniem produktu leczniczego należy wyjąć soczewki kontaktowe i odczekać przynajmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem. Wykazano, że produkt może powodować przebarwienia miękkich soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brimogen jest przeciwwskazany u pacjentów poddanych terapii z zastosowaniem inhibitorów monoamino oksydazy (MAO) i pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne wpływające na

przebiegiem noradrenergiczne (tj. trójkcikliczne leki przeciwddepresyjne i mianseryna), (patrz punkt 4.3).

Mimo, że badania specyficznych interakcji lekowych z produktem leczniczym Brimogen nie zostały przeprowadzone, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilenia działania, gdy Brimogen jest stosowany z lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe, leki uspokajające lub znieczulające).

Brak dostępnych danych dotyczących stężenia krążących katecholamin po zastosowaniu produktu leczniczego Brimogen. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących leki, które mogą wpływać na metabolizm i wychwyt z krążenia amin, np.: chlorpromazyny, metylfenidatu, rezerpiny.

U niektórych pacjentów po zastosowaniu brymonidyny winianu obserwowano klinicznie nieistotne obniżenie ciśnienia tętniczego. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze i (lub) glikozydów nasercowych równocześnie z produktem leczniczym Brimogen.

Zaleca się ostrożność na początku leczenia (lub w przypadku zmiany dawki) leków stosowanych ogólnie (bez względu na postać farmaceutyczną), które mogą wchodzić w interakcję z α -adrenergicznymi agonistami lub zmieniać ich aktywność np. agoniści lub antagoniści receptorów adrenergicznych (np. izoprenalina, prazosyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży nie zostało ustalone. Brymonidyny winian nie wykazywał działania teratogennego w badaniach na zwierzętach. U królików, w przypadku stężeń w osoczu większych niż osiągnięte w terapii ludzi okazało się, że brymonidyny winian powoduje zwiększoną ilość wczesnych poronień i zmniejszenie masy urodzeniowej. Brimogen należy stosować w ciąży tylko, jeśli korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brymonidyna przenika do mleka matki. Substancja czynna jest wydzielana z mlekiem karmiących szczurów. Produktu Brimogen nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brimogen może powodować znużenie i (lub) senność, co może osłabiać zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn. Brimogen może powodować nieostre i (lub) zaburzone widzenie, co może osłabiać zdolność kierowania pojazdami lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w nocy lub przy słabym oświetleniu. Pacjent powinien poczekać do ustąpienia tych objawów, zanim będzie prowadził pojazd mechaniczny lub obsługiwał maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane to suchość w ustach, przekrwienie spojówek oraz uczucie pieczenia i kłucia, które obserwowano u 22–25% pacjentów. Powyższe objawy są zwykle przemijające i niezbyt często z powodu ich nasilenia konieczne jest przerwanie leczenia.

Objawy reakcji alergicznej dotyczącej oczu obserwowano w badaniach klinicznych u 12,7% pacjentów (co było przyczyną przerwania leczenia u 11,5% badanych). Reakcje alergiczne dotyczące oczu występowały u większości pacjentów pomiędzy 3 a 9 miesiącem leczenia.

Lista działań niepożądanych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Aby sklasyfikować występowanie działań niepożądanych, zastosowano następujące terminologie:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Ogólna reakcja alergiczna
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja
	Bardzo rzadko	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, senność.
	Często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku.
	Bardzo rzadko	Omdlenia
Zaburzenia oka	Bardzo często	Podrażnienie oka (przekrwienie, pieczenie i kłucie, swędzenie, uczucie obecności ciała obcego, grudki spojówkowe), niewyraźne widzenie, alergiczne zapalenie powiek, alergiczne zapalenie powiek i spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, reakcja alergiczna dotycząca oka i grudek zapalenie spojówek.
	Często	Miejscowe podrażnienie (przekrwienie i obrzęk powiek, zapalenie powiek, obrzęk spojówek i wydzielina w worku spojówkowym, ból i łzawienie oka), światłowstręt, nadżerka i zabarwienie rogówki, suchość oka, zblednięcie spojówek, zaburzenie widzenia, zapalenie spojówek.
	Bardzo rzadko	Zapalenie tęczówki, zwężenie źrenicy.
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca / arytmie (włączając bradykardię i tachykardię).
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Objawy ze strony górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	Suchość w jamie nosowej
	Rzadko	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość w jamie ustnej
	Często	Objawy żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Oslabienie

Następujące działania niepożądane zostały zaobserwowane w praktyce klinicznej podczas wprowadzania do obrotu kropli do oczu zawierających brymonidyny winian. Ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń populacji o nieznannej wielkości, nie jest możliwe sporządzenie oceny częstości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Nieznana	Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka), swędzenie powiek.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Reakcja skórna obejmująca rumień, obrzęk twarzy, swędzenie, wysypkę i rozszerzenie naczyń krwionośnych.

U noworodków i niemowląt, którym podawano brymonidynę w leczeniu jaskry wrodzonej, zgłaszano objawy przedawkowania brymonidyny, takie jak utrata przytomności, letarg, senność, obniżenie ciśnienia tętniczego, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica, bledosc, zahamowanie oddechu i bezdech (patrz punkt 4.3).

W 3 miesięcznych badaniach 3 fazy z udziałem dzieci w wieku od 2 do 7 lat z jaskrą niedostatecznie kontrolowaną za pomocą beta-adrenolityków, zgłaszano częste występowanie senności (55%) po zastosowaniu brymonidyny jako terapii uzupełniającej. U 8% dzieci objaw ten był ciężki i u 13% prowadził do przerwania terapii. Występowanie objawu senności malało ze wzrostem wieku dzieci, najmniejszy wzrost senności obserwowano w grupie wiekowej w 7 lat (25%), natomiast największy wzrost częstości występowania u dzieci ważących ≤ 20 kg (63%) w porównaniu do dzieci ważących >20 kg (25%) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu do oka (dorośli)

W opisanych przypadkach, zgłaszane zdarzenia były zasadniczo tożsame z wymienionymi jako działania niepożądane.

Przedawkowanie ogólnoustrojowe w następstwie przypadkowego spożycia (dorośli)

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące przypadkowego spożycia brymonidyny przez dorosłych pacjentów. Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym było obniżenie ciśnienia tętniczego. Po zgłoszonym epizodzie obniżenia ciśnienia tętniczego wystąpiło nadciśnienie „z odbicia”.

Postępowanie w przypadku doustnego przedawkowania obejmuje terapię wspomagającą i objawową; należy utrzymywać czynność dróg oddechowych pacjenta.

Opisywano objawy doustnego przedawkowania innych alfa-2–agonistów, takie jak: niedociśnienie tętnicze, osłabienie, wymioty, letarg, uspokojenie polekowe, bradykardia, arytmia, zwężenie źrenic, bezdech, obniżone napięcie mięśni, hipotermia, zahamowanie oddechu i napad drgawkowy.

Dzieci i młodzież

Opublikowano albo nadesłano zgłoszenia poważnych działań niepożądanych po przypadkowym spożyciu kropli do oczu z brymonidyną przez dzieci. U tych osób występowały objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), zwykle przejściowa śpiączka lub zaburzenia świadomości, letarg, senność, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, błądność, zahamowanie oddychania i bezdech, objawy te wymagały przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej oraz intubacji, o ile istniały wskazania. U wszystkich pacjentów zgłoszono pełne ustąpienie objawów, zwykle w ciągu 6-24 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Sympatykomimetyki stosowane w jaskrze, kod ATC: S01EA05.

Brymonidyna jest 1000 razy silniejszym selektywnym agonistą alfa-2-adrenoreceptora, niż alfa-1-adrenoreceptora.

Wskutek tej selektywności nie rozszerza źrenicy i nie powoduje skurczu naczyń włosowatych przeszkopów ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

Miejscowe podanie brymonidyny winian powoduje obniżenie ciśnienia śródgałkowego (IOP) z minimalnym oddziaływaniem na parametry układu sercowo-naczyniowego i oddechowego.

Istnieje niewiele doniesień o pacjentach z astmą oskrzelową, które wykazują, że działania niepożądane w tej grupie pacjentów nie występują.

Miejscowo stosowany brymonidyny winian jest produktem leczniczym o szybkim początku działania, a maksymalne działanie hipotensyjne obserwuje się po 2 godzinach od momentu podania. W dwóch jednorocznych badaniach wykazano, że krople do oczu zawierające brymonidyny winian obniżają ciśnienie śródgałkowe (IOP) średnio od 4 do 6 mmHg.

Z badań fluorofotometrycznych na zwierzętach i ludziach wynika, że brymonidyny winian ma podwójny mechanizm działania. Uważa się, że Brimogen może obniżać ciśnienie śródgałkowe (IOP) przez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej oraz poprawę jej odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Badania kliniczne wykazały, że krople do oczu zawierające brymonidyny winian są skuteczne w skojarzeniu z miejscowymi beta-adrenolitykami. Krótkoterminowe badania wskazują również, że krople do oczu zawierające brymonidyny winian mają istotny klinicznie efekt terapeutyczny w połączeniu z trawoprostem (6 tygodni) i latanoprostem (3 miesiące).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Charakterystyka ogólna

Po podaniu do oka 0,2% roztworu dwa razy na dobę przez 10 dni, stężenia w osoczu były niskie (średnie $C_{\max}$ wynosiło 0,06 ng/ml). Po wielokrotnym (2 razy na dobę przez 10 dni) zakropieniu nastąpiła niewielkiego stopnia kumulacja produktu leczniczego we krwi. Pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie 12 godzin w stanie stacjonarnym ($AUC_{0-12\text{ h}}$) wynosiło 0,31 ng · godz/ml, w porównaniu do 0,23 ng · godz/ml po podaniu pierwszej dawki. U człowieka po miejscowym podaniu produktu leczniczego średni widoczny okres półtrwania we krwi krążącej wynosił w przybliżeniu 3 godziny.

Po miejscowym podaniu brymonidyna wiąże się z białkami osocza w około 29%.

Brymonidyna wiąże się odwracalnie z melaniną tkanek oka zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Po 2 tygodniach zakraplania leku, stężenie brymonidyny w tęczęwce, ciele rzęskowym oraz naczyniówce i siatkówce było 3 do 17 razy większe niż po pojedynczej dawce. Gromadzenie to nie występuje w przypadku braku melaniny.

Znaczenie wiązania się leku z melaniną u ludzi nie jest jasne. Nie stwierdzono jednak istotnych działań niepożądanych dotyczących oczu podczas badania biomikroskopowego oczu u pacjentów leczonych kroplami zawierającymi brymonidyny winian przez okres do jednego roku. Nie stwierdzono także znaczącego działania toksycznego na oczy w trwających jeden rok badaniach bezpieczeństwa stosowania leku przeprowadzonych na małpach, którym podawano około czterokrotnie większą zalecaną dawkę brymonidyny winianu.

Brymonidyna po podaniu doustnym u ludzi jest dobrze wchłaniana i szybko wydalana. Większa część dawki (około 75%) została wydalona w postaci metabolitów w moczu w ciągu pięciu dni; nie wykryto niezmiennego leku w moczu. Badania *in vitro* wykonane na zwierzętach i hodowlach komórkowych ludzkiej wątroby, wskazują, że metabolizm jest w dużym stopniu zależny od oksydazy aldehydowej i cytochromu P450. Stąd wydalanie z organizmu wydaje się być związane z metabolizmem w wątrobie.

Profil kinetyczny:

Podanie miejscowe dawki 0,08%, 0,2% lub 0,5% nie powoduje dużych różnic wielkości parametrów $C_{\max}$ i AUC w osoczu.

b) Charakterystyka u pacjentów

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku:

Po pojedynczej dawce $C_{\max}$, AUC oraz okres półtrwania brymonidyny są podobne u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) i młodszych pacjentów, co wskazuje, że ogólnoustrojowe wchłanianie i wydalanie nie zależą od wieku.

Opierając się na danych z 3 miesięcznego badania klinicznego z udziałem pacjentów w podeszłym wieku można stwierdzić, że ogólnoustrojowe narażenie na brymonidynę było bardzo małe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego

działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Alkohol poliwinylowy
Sodu chlorek
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Kwas solny (do ustalenia pH) lub
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem opakowania: 2 lata
Po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z kroplomierzem z polietylenu o niskiej gęstości z końcówką kroplomierza z polietylenu o niskiej gęstości i białymi zakrętkami z polietylenu o wysokiej gęstości.
Każde opakowanie zawiera 5 ml roztworu.
Wielkość opakowania: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml i 6 x 5 ml.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26365

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22/05/2022