

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

DEPAKINE® Chrono 500 mg
ДЕПАКИН Хроно 500 mg

2. Количествен и качествен състав

Активни вещества:

Depakine chrono 500 за табл.
Sodium valproate (DCI)..... 333 mg
Valproic acid (DCI)..... 145 mg

(отговарящо на 500 mg натриев валпроат за 1 таблетка)

3. Лекарствена форма

Делими филмирани таблетки с удължено освобождаване

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични индикации

При възрастни: като самостоятелно лечение или в комбинация с други антиепилептични лекарствени продукти:

- За лечение на генерализирана епилепсия при следните видове припадъци: клонични, тонични, тонично-клонични, абсанси, миоклонични, атонични; Lennox-Gastaut синдром;
- За лечение на парциална епилепсия при следните припадъци: парциални припадъци с или без вторична генерализация.

При деца: като самостоятелно лечение, или в комбинация с други антиепилептични лекарствени продукти:

- За лечение на генерализирана епилепсия при следните видове припадъци: клонични, тонични, тонично-клонични, абсанси, миоклонични, атонични; Lennox-Gastaut синдром;
- За лечение на парциална епилепсия при следните припадъци: парциални припадъци с или без вторична генерализация.

Лечение и профилактика на мания при биполарни разстройства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

DEPAKINE CHRONO е лекарствена форма с удължено освобождаване, която намалява пиковата плазмена концентрация и осигурява необходимата плазмена концентрация през целия ден.

Този лекарствен продукт е предназначен за възрастни и деца с тегло над 17 kg.

Тази лекарствена форма не е подходяща за деца под 6 годишна възраст (риск от задавяне на детето).

Дозировка

Започва се с дозировка между 10 и 15 mg/kg, като се увеличава до оптималната дозировка (виж Начало на лечението).

Обичайната доза е от 20 до 30 mg/kg дневно. Ако припадъците не се повлияят с тази доза, тя се увеличава, като пациентите са под постоянен контрол.

При деца, обичайната доза е 30 mg/kg дневно.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 10564/22.03.05

667/18.01.05

Меню

При възрастни, обичайната доза е от 20 до 30 mg/kg дневно.

При пациенти в напреднала възраст, дозировката се определя спрямо повлияването върху припадъците.

Дневната доза се определя от възрастта и телесното тегло; като трябва да се има предвид индивидуалната чувствителност спрямо валпроат.

Добра корелация между дневна доза, серумна концентрация и терапевтичен ефект не е била установена: дозата се определя въз основа на клиничния отговор. Плазмените нива на валпроева киселина се определят при клинично проследяване, ако припадъците не са били контролирани или при подозирани нежелани ефекти. Степента на терапевтичната ефикасност е обикновено между 40 и 100 mg/l (300 of 700 $\mu\text{mol/l}$).

Начин на прилагане

Перорално приложение

Дневната доза е разпределена на 1 или 2 приема, за предпочитане с храна.

Прилагането на една доза дневно е възможно при добре контролирана епилепсия. Таблетката се поглъща цяла, без да се чупи или сдъвква.

Начало на терапията с натриев валпроат:

При заместване DEPAKINE CHRONO при пациенти, при които е постигнат контрол върху припадъците с DEPAKINE таблетки с незабавно освобождаване, дневната доза не се променя.

При пациенти, които са приемали вече антиепилептични лекарствени продукти, заместването с Депакин трябва да се извършва прогресивно, оптималната дозировка се достига след около 2 седмици при условие, че предшестващото лечение е спряно.

При пациенти, които не са приемали други антиепилептични лекарствени продукти, дозировката трябва да се увеличава постепенно през 2-3 дневни интервали до достигане на оптималната дозировка след около една седмица.

Когато е необходимо добавяне на други антиепилептични медикаменти, то се извършва прогресивно (вж. Лекарствени взаимодействия).

Лечение и профилактика на мания при биполарни разстройства: дозировката е същата като при лечение на епилепсия.

Препоръчителната начална доза е 1000 mg дневно. Дозата се повишава възможно най-бързо до достигане на минималната терапевтична доза, която осигурява желания клиничен ефект. Препоръчителната поддържаща доза за лечение на биполарно разстройство е между 1000 — 2000 mg дневно. В отделни случаи дозата може да бъде по-висока, но да не надвишава 3000 mg дневно. Дозировката се определя съобразно индивидуалния клиничен отговор.

Профилактичното лечение се определя индивидуално и се провежда с най-ниската ефективна доза.



4.3 Противопоказания

- Реакции на свръхчувствителност към натриев валпроат, дивалпроат, валпромид или към някоя от съставките на лекарствения продукт,
- Остър хепатит,
- Хроничен хепатит,
- Персонална или фамилна анамнеза за тежък хепатит, особено медикаментозно предизвикан,
- Чернодробна порфирия
- Едновременна употреба с мефлоквин (виж Лекарствени взаимодействия)

Не се препоръчва комбинирането на натриев валпроат и ламотрижин (виж Лекарствени взаимодействия)

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Въвеждането на антиепилептичен лекарствен продукт рядко води до възстановяване или развитие на нови видове епилептични припадъци, независимо от наблюдаваните при някои епилептични състояния спонтанни флукутации. При валпроат, това включва промяна при едновременното лечение с антиепилептици или фармакокинетичните взаимодействия (виж Лекарствени и други форми на взаимодействие), токсичност (чернодробни увреждания или енцефалопатия (виж т. 4.4 и т. 4.8) или предозиране.

В организма лекарствения продукт се трансформира във валпроева киселина и следователно други лекарствени продукти със същия метаболизъм, не трябва да се прилагат едновременно, за да се избегне предозиране с валпроева киселина (напр. дивалпроат, валпромид).

Чернодробни нарушения

Предиспозиция:

Рядко са наблюдавани тежки чернодробни увреждания, завършващи понякога фатално.

Пациенти с най-висок риск, специално в случаите на комбинирана антиконвулсанта терапия са деца на възраст под 3 години с тежки припадъци, особено тези с мозъчни увреждания, забавено умствено развитие и/или вродени обменни или дегенеративни заболявания. След 3 годишна възраст честотата на тези увреждания се редуцира значително и прогресивно намалява с растежа.

В повечето случаи чернодробните увреждания се установяват в първите 6 месеца на лечението, периодът с най-висок риск е 2 и 12 седмица, и основно по време на комбинирано антиепилептично лечение с няколко лекарствени продукти.

Симптоматология:

Клиничните симптоми са основата за ранната диагноза. Специално при рисковите пациенти, трябва да се вземат под внимание някои белези, които могат да предхождат жълтеницата (виж: "Предиспозиция"):

- неспецифични общи симптоми, обикновено с остро начало като астения, анорексия, изтощение или сънливост, които понякога се придружават с повтарящо се повръщане и коремни болки.
- при пациенти с епилепсия, възстановяване на припадъците, независимо от правилно проведеното лечение.

Пациентите (ев. семействата на боледуващи деца) трябва да бъдат инструктирани при поява на такива белези - спешно да уведомят лекаря. Изследвания, включващи клиничен преглед и лабораторен контрол на чернодробната функция трябва да се направят незабавно.

Наблюдения:

Чернодробната функция трябва да се изследва преди и след това да се наблюдава периодично по време на първите 6 месеца от терапията. Най-показателни от всички тестове са тези, отразяващи протеиновия синтез, специално протромбиновото време. Контрол при ниско протромбиново време, особено ако е придружено от други отклонения (значително намаление на фибриноген и коагулационни фактори, повишен билирубин и трансаминази, налагат прекъсване на терапията с валпроат. Като предпазна мярка и поради сходни метаболитни пътища евентуалната придружаваща терапия със салицилати също трябва да бъде спряна.

Панкреатит:

Много рядко са наблюдавани тежки чернодробни увреждания, завършващи понякога фатално, независимо от възрастта или продължителността на лечение. Пациенти с най-висок риск са малките деца.

Панкреатит с неблагоприятен изход се наблюдава основно при малки деца, или при пациенти с тежка епилепсия, мозъчни травми или комбинирано лечение с няколко антиепилептични лекарствени продукта.

Чернодробна недостатъчност с панкреатит увеличава рискът от фатален изход.

Предпазни мерки при употреба

Чернодробната функция се изследва преди началото на лечението (виж 4.3 "Противопоказания") и периодично през първите 6 месеца, особено при рискови пациенти (виж 4.4. "Предупреждения").

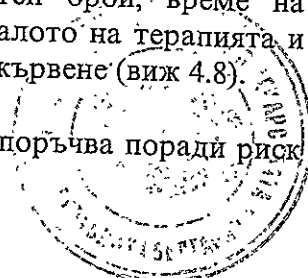
Както при повечето антиепилептични лекарствени продукти, може да се установи в началото на лечението преходно умерено увеличение на чернодробните ензими без клинична симптоматика.

При тези болни се налага разширен лабораторен контрол, включително протромбиново време; евентуална промяна на дозировката и повторни лабораторни изследвания, в зависимост от променените лабораторни показатели.

При деца на възраст под 3 години се препоръчва монотерапия, като преди започването на терапията се оценява евентуалния риск от хепатопатия и панкреатит спрямо терапевтичната полза (виж 4.4. "Предупреждения").

Кръвна картина (диференциално броене, вкл. тромбоцитен брой, време на кръвене и коагулационни тестове) се препоръчва преди началото на терапията и преди хирургична интервенция или в случай на хематом или кръвене (виж 4.8).

Едновременното лечение със салицилати при деца не се препоръчва поради риск от хепатотоксичност (виж 4.4) и кръвене.



При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи намаляване на дозата поради повишени серумни нива на свободната валпроева киселина. (виж 5.2 "Фармакокинетични свойства").

В случай на остра коремна болка и стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане и/или анорексия, трябва да се направи точна диагностика за панкреатит. При наличието на високи стойности на панкреатичните ензими, лечението се прекъсва веднага и при необходимост се преминава към друга терапия.

При съмнение за ензимна урейна недостатъчност, метаболитни изследвания трябва да се направят преди започване на лечението, поради риск от хиперамонемия, причинена от валпроат.

При деца с анамнеза за неизяснени стомашни и чернодробни нарушения (анорексия, повръщане, цитолиза), летаргия, кома, умствено изоставане, или в случай на фамилна обремененост (смърт на новородено или на дете), се провеждат метаболитни изследвания, особено амониемия на гладно и след хранене преди започване на лечение с натриев валпроат.

Въпреки редките случаи на имунни нарушения при лечение с валпроат, потенциалният успех на лечението се оценява спрямо потенциалния риск при пациенти със системен лупус еритематозес.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за риск от напълняване в начало на терапията и да предприемат подходящи мерки за отслабване, за да се намали риска от увеличаване на теглото.

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействия

В зависимост от степента на риска, едновременната употреба на антиконвулсанти или такива, които понижават епилептогенния праг, може да бъде противопоказана или неепоръчителна. Това са повечето антидепресанти (tricyclics, селективни серотонинови инхибитори), невролетици (фенотиазини и бутирофенони), мефлоквин, бупроприон и трамадол.

Противопоказани комбинации

+ Мефлоквин

Риск от появата на епилептични припадъци поради увеличен метаболизъм на валпроева киселина и конвулсивен ефект на мефлоквин.

Неепоръчителни комбинации

+ Ламотрижин

Увеличен риск от сериозни кожни реакции (синдром на Lyell).

Увеличена плазмена концентрация на ламотрижин (валпроата намалява чернодробния метаболизъм на ламотрижин).

Необходим е строг клиничен контрол, ако тази комбинация е наложителна.



Комбинации, изискващи специални предпазни мерки

+ Карбамазепин

Увеличени плазмени концентрации на активните метаболити на карбамазепин с признаци на предозиране. Намалена концентрация на валпроева киселина, тъй като чернодробния му метаболизъм се засилва от карбамазепин.

Преди началото на комбинираната терапия се препоръчва клиничен мониторинг и коригиране на дозата, при необходимост.

+ Карбапенеми, монобактами: меропенем, панипенем, чрез екстраполация азтреонам, имипенем.

Риск от появата на конвулсии, поради намаляване на плазмената концентрация на валпроева киселина.

Клинично наблюдение, измерване на плазмените концентрации и евентуално коригиране на дозировката на валпроева киселина по време на лечение с антиинфекциозни продукти, както и след тяхното прекъсване.

+ Фелбамат

Увеличени нива на плазмената концентрация на валпроева киселина с риск от предозиране.

Препоръчва се клинично наблюдение, измерване на плазмените нива и евентуално коригиране на дозата на валпроат по време и след лечението с фелбамат.

+ Фенобарбитал, примидон

Депакин увеличава концентрацията на фенобарбитал или примидон в плазмата с признаци на предозиране. Намаляване на концентрациите на валпроева киселина в плазмата поради увеличен чернодробен метаболизъм на фенобарбитал или примидон.

Затова се препоръчва клинично наблюдение през първите 15 дни от комбинираното лечение с бързо намаляване на дозата фенобарбитал или примидон при появата на седация; желателно е да се определят плазмените нива на фенобарбитал и примидон.

+ Фенитоин

Промяна на плазмената концентрация на фенитоин. Риск от намален метаболизъм на фенитоин.

Затова е препоръчително клинично наблюдение, измерване на плазмените концентрации и коригиране на дозата на двата продукта.

+ Топирамат

Риск от поява на хиперамонемия или енцефалопатия, основно свързани с валпроева киселина при комбинация с топирамат.

Редовно клинично и лабораторно наблюдение в начало на лечението и при наличие на симптоми.

Комбинации, които трябва да се имат предвид при едновременно прилагане

+ Нимодипин (перорално или чрез екстраполация при парентерално приложение)

Увеличаване на хипотензивния ефект на нимодипин поради увеличени плазмени концентрации (намаляване на метаболизма от валпроева киселина).

Други взаимодействия

+ Перорални контрацептиви

Валпроат обикновено няма ензим-индуциращ ефект; като резултат дозите валпроат не намаляват ефикасността на естропрогестативните агенти при жени, приемащи хормонална контрацепция.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

1. Риск свързан с епилепсията и антиепилептиците:

При майки с епилепсия, приемащи антиепилептични лекарствени продукти, е доказано увеличение на случаите с малформации на плода от 2 до 3 пъти (приблизително 3% от общата популация). Увеличен брой деца с малформации се наблюдава при комбинирана лекарствена терапия, като не може да се прецени риска от самата терапията или от самото заболяване. Най-често срещаните малформации са устни цепки и кардиоваскуларни малформации.

Рязкото спиране на антиепилептичната терапия трябва да се избягва, тъй като може да влоши състоянието на майката с последващ неблагоприятен ефект върху плода.

2. Риск свързан с натриев валпроат

При животни: тератогенния ефект е демонстриран при мишки, плъхове и зайци.

При хора: натриевият валпроат избирателно предизвиква дефекти на невроналната хорда: миеломенингоцеле, спина бифида, т.е. малформации, чиято антенатална диагностика е възможна.

Честотата на тези ефекти е 1% до 2%.

Наблюдавани са няколко случая на малформации на крайниците и лицев дисморфизъм.

Честотата на тези ефекти не е точно установена.

3. Във връзка с горните данни:

Няма основание жени с епилепсия, лекувани с валпроат да се съветват да не забременяват;

При жени, желаещи бременност е препоръчително да се обсъдят показанията за антиепилептична терапия;

При бременност антиепилептичното лечение с валпроат не се прекъсва, в случай че е ефективно. Препоръчва се монотерапия; използва се минималната ефективна дневна доза разпределена на няколко приема.

Все още не е доказано, че фолиева киселина предпазва от дефекти на невралната хорда при бременни жени с епилепсия и на терапия с валпроат. За това антенатална диагностика на невралната хорда се прави в случай на лечение с валпроат по време на първия месец от бременността, независимо дали бременната е приемала или не фолиева киселина.

4. Риск при новородени

Приемът на натриев валпроат увеличава случаите на хеморагичен синдром при новородени. Този синдром вероятно не е свързан с недостига на витамин К.



Преди раждане се правят тестове за коагулация, включително се изследват тромбоцитния брой, серумното ниво на фибриногена, и коагулационните фактори (АСТ).

Получените нормални стойности от изследванията не изключват възможността от изменения в хемостазата при новороденото, поради което изследване на тромбоцитния брой, нивото на фибриноген в плазмата и тестове за коагулация (АСТ) се правят след раждане.

При проблемно раждане, може да се провокира риска от хеморагия при новородени.

Кърмене:

Екскрецията на валпроат в майчиното мляко е ниско.

До днес е докладван само 1 случай за регресия на тромбоцитопения след прекъсване кърменето на 3 месечно бебе. Освен това, по литературни данни върху малък брой пациенти и клиничен опит, не са показали появата на други нежелани ефекти при кърмачета. При монотерапия с валпроат, кърмене може да се планира, но трябва да се вземат предвид нежеланите странични ефекти (хематологични и чернодробни нарушения).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентът трябва да се предупреди, че съществува риск от сомноленция, особено при антиконвулсанта политерапия или в комбинация с други лекарствени продукти, предизвикващи сънливост (виж 4.5 “Лекарствени взаимодействия”).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Описани са много редки случаи на панкреатити, изискващи ранно прекъсване на лечението и завършващи понякога фатално (виж т. 4.4).

Чернодробна дисфункция (вж. Предупреждения)

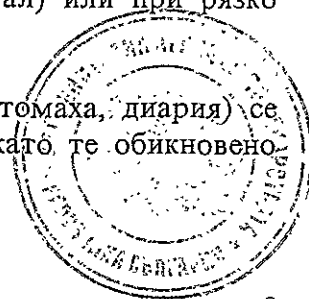
Тератогенен риск (вж. Бременност)

Наблюдавани са редки случаи на обратим паркинсонизъм.

Много редки случаи на когнитивни нарушения без симптоматика, като постепенно се прогресира до пълна клинична картина на обратима деменция, наблюдаваща се няколко седмици до няколко месеца след прекъсване на лечението;

Объркване или конвулсии: описани са няколко случая на ступор или летаргия, водещи до временна кома (енцефалопатия); те са изолирани или свързани с увеличена честота на припадъците по време на лечение с натриев валпроат, и намаляват при прекъсване на лечението или намаляване на дозата. Тези случаи са най-чести при комбинирана терапия (особено с фенобарбитал) или при рязко повишаване на дозата на валпроат.

Храносмилателни смущения (гадене, повръщане, болки в стомаха, диария) се наблюдават при някои пациенти в началото на лечението, като те обикновено отзвучават след няколко дни без прекъсване на терапията.



Случаи на умерена и изолирана хиперамонемия без промяна в чернодробните тестове могат често да се появят, особено при комбинирано лечение, което не налага прекъсване на лечението. Последното усложнение може да се комбинира с неврологични симптоми. В такива случаи се налагат допълнителни изследвания (виж 4.4)

Временни и (или) свързани с дозата нежелани ефекти: косопад, фин позиционен тремор и сомноленция.

Случаи на главоболие са били докладвани.

Случаите на доза-зависима тромбоцитопения най-често без клинични прояви се наблюдават.

В случаи на асимптомна тромбоцитопения, намаляване дозата на натриев валпроат спомага за регресията на тромбоцитопенията, когато това се позволява от тромбоцитния брой и клиничното повлияване на епилепсията;

Без съществуваща клинична симптоматика и обикновено при високи дози може да се регистрират изолирано намаление на фибриногена или удължаване на времето на кървене (натриевия валпроат има инхибиторен ефект върху втората фаза на тромбоцитната агрегация). Много рядко, случаи на анемия, макроцитемия или левкопения са били докладвани, както и изключения на панцитопения;

Кожни реакции като екзантема могат да се появят от валпроат. Изключения са появата на токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе.

Редки са случаите на бъбречни оплаквания;

Много рядко се наблюдават случаи на обратима загуба на слуха.

Много рядко се наблюдават случаи на умерен периферен оток.

Случаи на увеличаване на телесното тегло са били докладвани. Тъй като напълняването е рисков фактор за появата на поликистозен яйчник, препоръчва се внимателно наблюдение на такива пациентки (виж 4.4).

Аменорея или нередовни цикли.

4.9 Предозиране

Клиничните белези на остро предозиране обикновено включват кома с мускулна хипотония, хипорефлексия, миоза, влошени дихателни функции. Наблюдавани са случаи на интракраниална хипертензия, свързани с церебрален едем.

Болничните мероприятия при предозиране включват: стомашна промивка, която е ефективна до 10-12 час след приема, осмотична диуреза, сърдечен и респираторен контрол.

При много тежки случаи може да се приложи диализа.

Прогнозата при предозиране е благоприятна; докладвани са няколко смъртни случаи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

АНТИЕПИЛЕПТИК

(АТС : N03AG01)

Ефектът на валпроат е главно върху централната нервна система. Тези антиконвулсантни свойства действат при различни видове конвулсии при животни и епилепсии при хора.

Експериментални и клинични проучвания на валпроат показват два вида механизъм на действие:

Първият има пряк фармакологичен ефект, свързан с концентрациите на валпроат в плазмата и мозъка.

Вторият е индиректен и най-вероятно е свързан с метаболитите на валпроат, намиращи се в мозъка, изменения в невротрансмитерите или директен мембранен ефект. Приета е хипотезата за увеличаване нивата на GABA след прием на валпроат.

Валпроат намалява продължителността на интермедийерната фаза на съня с едновременно удължаване на бавновълновия сън.

5.2 Фармакокинетични свойства

Различни фармакокинетични изследвания с валпроат, са показали, че:

- Бионаличността на натриев валпроат е почти 100% след перорално приложение.
- Обемът на разпространение основно обхваща кръвната циркулация и се характеризира с бързо навлизане в екстрацелуларната течност. Валпроат преминава в CSF (церебро-спиналната течност) и мозъка.
- Времето на полу-живот е между 15 и 17 часа.
- Терапевтичната ефикасност изисква минимална серумна концентрация от 40-50 mg/l, като тя варира от 40-100 mg/l. При нива на концентрация над 200 mg/l, се налага редуциране на дозата,
- "steady state" плазмена концентрация се достига бързо (до 3-4 дни)
- Валпроатът се свързва във висока степен с плазмените протеини, което пък зависи от дозата и насищането.
- Натриевият валпроат главно се екскретира през урината след метаболизиране чрез глюкуроконюгация и бета- оксидация.
- Молекулата на валпроата може да бъде диализирана, но се екскретира само свободната форма (приблизително 10%).

Валпроат няма ензим-индуциращ ефект, включващ цитохром P 450. Обратно на другите антиепилептични лекарствени продукти, валпроат не усилва своето собствено разграждане, нито това на други вещества, напр. естрогени и прогестерони или витамин К антагонисти.

В сравнение със стомашно-устойчивите таблетки на натриев валпроат, формата с удължено освобождаване се характеризира с :

- липсата на латентна абсорбция,
- удължена абсорбция,
- сходна бионаличност,



- общата и свободна пикови плазмени концентрации (C_{max}) са по-ниски (C_{max} намалява с приблизително 25%, след което се наблюдава относително стабилно плато от 4 до 14 часа след приложението). В резултат на това, пиковете не са така изразени, концентрациите на валпроева киселина са по-постоянни и се осигурява хомогенно разпространение в организма за период от над 24 часа. При двукратен дневен прием на същата доза, броят на плазмените флукутации се редуцира наполовина,
- по-отчетлива линейна корелация между дози и плазмени концентрации (обща и свободни),

5.3 Предклинични данни за безопасност.

Няма допълнителни данни, освен споменатата информация в отделните точки.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Core

Hypromellose 4000 (3000 mPa.s)	176 mg
Ethylcellulose 20mPas	12 mg
Colloidal anhydrous silica	4 mg
Saccharin sodium	10 mg
Colloidal hydrated silica	50 mg

Film coating

Hypromellose (6 mPa.s)	approx. 7.2 mg
Macrogol 6000	approx. 7.2 mg
Talc	approx. 7.2 mg
Titanium dioxide	approx. 1.2 mg
Polyacrylate dispersion 30 % or as a dry extract	approx. 24.0 mg approx. 7.2 mg

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхраняват в собствената им опаковка, на сухо място, при стайна температура (под 25°C).

6.5 Данни за опаковката

30 таблетки, поставени в полипропиленова опаковка за таблетки с полиетиленова капачка.

7. Притежател на Разрешението за употреба

SANOFI-SYNTHELABO FRANCE

174, avenue de France

75013 Paris, France

8. Регистрационен номер

20010812/23.07.2001

9. Дата на последна редакция на текста: Септември 2004

