

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Glucotrol XL®
(Glipizide)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 9946, 9947 08.11.04

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
Glucotrol XL®

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ
Филмирана таблетка, която съдържа 5 и 10 mg glipizide като активна съставка.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с контролирано освобождаване на активната съставка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Като допълнение към диетата при пациенти с втори тип диабет, при които подходящата диета, приложена самостоятелно, не е дала резултат.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Както при всеки хипогликемизиращ продукт дозата трябва да се определи според индивидуалните потребности на пациента. ГИТС таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Пациентите не трябва да дъвчат, разделят или разтрошават таблетките (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални мерки при употреба: Информация за пациента).

Първоначална доза: Препоръчаната начална доза glipizide GITS е 5 mg/дн., приети по време на закуска. За дозирането при пациенти в напреднала възраст и други пациенти с повишен риск от хипогликемия, вж. "Приложение при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с повишен риск".

Титриране на дозата: Адаптирането на дозата може да става с увеличаване с по 5 mg според повлияването на кръвната захар. Повишаването на дозата става на интервал от поне няколко дни. Равновесни плазмени концентрации glipizide се достигат обикновено на петия ден от приложението на glipizide GITS. При пациенти в напреднала възраст може да са необходими допълнително 1 – 2 дни.

Поддържаща доза: Ефективен контрол на диабета се постига с прием на съответната доза веднъж дневно. Максималната препоръчвана доза е 20 mg, тъй като максималният понижаващ кръвната захар ефект се постига при нея.

Пациентите, които получават между 5 и 20 mg glipizide с незабавно освобождаване дневно, могат да преминат без опасност към прием на Glucotrol XL веднъж дневно в най-близката еквивалентна или по-ниска тотална дневна доза. *Приложение при деца:* Не е установена ефективността и безопасността при приложение при деца. *Приложение при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с повишен риск:* За да се намали вероятността от хипогликемия при пациенти с повишен риск, в това число пациенти в напреднала възраст, с тежки заболявания, с малнутриционен синдром, пациенти, които се хранят нередовно, както и при такива с нарушена бъбречна или чернодробна функция, трябва консервативно да се подберат началната и поддържащата доза, за да се избегне развитието на хипогликемични реакции (вж. "Първоначална доза" и раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Проучванията при приблизително 200 пациенти на възраст на и над 65 години сочат, че glipizide GITS е също толкова безопасен и ефективен за приложение в тази възрастова група пациенти, както при тези под 65 години.



Пациенти, които получават инсулин: Както при другите сулфанилурейни хипогликемизиращи продукти, много стабилизирани пациенти с втори тип диабет, които получават инсулин, могат да преминават без опасност на лечение с glipizide GITS. При преминаване от лечение с инсулин на лечение с glipizide GITS трябва да се спазват следните общи правила:

При пациенти, чиито дневни нужди инсулин са равни или по-ниски от 20 UI, приложението на инсулин може да се преустанови и да се започне лечение с glipizide GITS в обичайните дози. Между отделните стъпки на титриране на дозата трябва да има интервал от няколко дни.

За пациенти, чиито дневни нужди инсулин са по-големи от 20 UI, дозата на инсулин трябва да се намали с 50% и да се започне лечение с glipizide GITS в обичайните дози. Последващото редуциране на дозата на инсулин зависи от индивидуалното повлияване на пациента. Между отделните стъпки на титриране на дозата трябва да има интервал от няколко дни.

По време на периода на прекъсване на инсулиновото лечение пациентите трябва да изследват сами нивата на глюкозата. Пациентите трябва да се инструктират да се свържат незабавно с лекуващия си лекар в случай, че резултатите са абнормни. В някои случаи особено когато пациентът е получавал дози по-високи от 40 UI инсулин дневно, се препоръчва преходният период да стане в болнични условия.

Пациенти, които получават други перорални хипогликемизиращи агенти: Както при другите сулфанилурейни продукти, когато пациентите преминават към лечение с glipizide GITS от друг сулфанилурейен продукт, те трябва да се наблюдават внимателно за хипогликемия (напр. за симптоми или чрез мониториране на кръвната захар) за минимум 2 седмици. При преминаване към лечение с glipizide GITS се препоръчва консервативен подход в дозирането.

Комбинирана употреба: При добавяне на друго хипогликемизиращо лекарство към glipizide GITS за комбинирана терапия приложението на новото лекарство трябва да започне при най-ниската препоръчвана доза, а пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипогликемия. Прочетете Кратката характеристика на продукта за оралното средство за допълнителна информация.

При добавяне на glipizide към друго хипогликемизиращо средство приложението на glipizide GITS трябва да започне с 5 mg. Титрирането трябва да се базира на клинична преценка.

4.3.Противопоказания

Glipizide GITS е противопоказан при пациенти с:

Известна свръхчувствителност към glipizide или някое от помощните вещества на GITS таблетките;

- Тип I диабет, диабетна кетоацидоза и диабетна кома;
- Тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност;
- Бременност.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Хипогликемия: Всички сулфанилурейни лекарства, в това число glipizide GITS, могат да предизвикат тежка хипогликемия, която може да доведе до кома и да наложи хоспитализация. При пациенти, които изпаднат в тежка хипогликемия, трябва да се приложи съответна терапия с глюкоза и те трябва да се мониторират за минимум 24 до 48 часа.

Подходящият подбор на пациенти, доза и съответният инструктаж са особено важни за избягване на хипогликемичните реакции. Редовният и навременен прием на въглехидрати, вкл. закуска, е важен за избягване на хипогликемичните епизоди, които



възникват при забавяне на храненето или при недостатъчно хранене, както и в случаите с небалансиран прием на въглехидрати.

Бъбречната или чернодробната недостатъчност също могат да окажат влияние върху разпределението на glipizide GITS, като в същото време чернодробната недостатъчност може да доведе до намаляване на глюкогенния капацитет и в резултат на тези два ефекта да се повиши значително риска от тежки хипогликемични реакции. Особено чувствителни към хипогликемизиращото действие на понижаващите кръвната захар лекарствени продукти са пациентите в напреднала възраст, такива с тежки заболявания или малнутриционен синдром, както и тези с надбъбречна или хипофизарна недостатъчност. При пациенти в напреднала възраст или такива, които приемат бета-блокери, диагностицирането на хипогликемията може да е затруднено. Възникването на хипогликемия е по-вероятно в случаите, когато калоричността на храната е недостатъчна, след тежко или продължително физическо натоварване, при прием на алкохол или в случаите, когато се прилагат повече от един хипогликемизиращ агент.

Загуба на контрол над кръвната захар: В случаите, когато пациент, при който е постигнат контрол на диабета, е подложен на стрес като фебрилитет, травма, инфекция или хирургична интервенция, може контролът на диабета да бъде нарушен. В такива случаи може да възникне необходимост от прекратяване приема на glipizide GITS и от приложение на инсулин.

Ефективността на всяко орално хипогликемизиращо лекарство, в това число и glipizide GITS, за намаляване на нивото на кръвната захар до желаното може да намалее при много пациенти след известно време. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на диабета или на намален отговор към лекарството. Този феномен е известен като *вторично неповлияване за разлика от първичното неповлияване*, при което продуктът не е имал ефект още след първия прием при отделен пациент. Преди определяне на даден случай като вторично неповлияване трябва да се оцени адекватното титриране на дозата и стриктното спазване на диетата.

Лабораторни показатели: Необходимо е периодично да се проследяват нивата на кръвната глюкоза. Трябва да бъдат измерени стойностите на гликозилирания хемоглобин и да се преценят целите в съответствие с актуалните стандарти.

Чернодробни и бъбречни заболявания: При пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция може да са налице промени във фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на glipizide GITS. В случай, че при тези пациенти възникне хипогликемия, тя може да е продължителна и да изисква предприемане на съответни мерки за коригирането ѝ.

Заболявания на храносмилателната система: Значително редуцираното ретенционно време на glipizide GITS в гастроинтестиналния тракт може да повлияе фармакокинетичния профил и следователно, клиничната ефективност на лекарството. Както с всеки друг недеформируем продукт особено внимателно трябва да се прилага glipizide GITS при пациенти с налични силно изразени стеснения в храносмилателния тракт (патологични или ятрогенни).

Съществуват редки съобщения за възникване на симптоми на обструкция при пациенти с налични структури след прием на друго лекарство с подобна недеформираща се лекарствена форма, която позволява постепенно освобождаване на активната съставка.

Сърдечно-съдови заболявания: Има съобщения, че приложението на орални хипогликемични лекарства е свързано с повишена сърдечно-съдова смъртност в сравнение със самостоятелно приложение на диета или диета с инсулин. Въпреки че само едно лекарство от групата на сулфанилурейните (tolbutamide) е било включено в такова проучване и интерпретацията на резултатите е противоречива, изводите от



проучването University Group Diabetes Program (UGDP) дават основание за това предупреждение.

Информация за пациента: На пациентите и техните близки трябва да бъдат изяснени рисковете от хипогликемия, нейните симптоми и лечение и какви са факторите, които предразполагат към развитието ѝ. Възможността за първичен или вторичен неуспех на терапията също трябва да бъде обяснена.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че таблетките *glipizide GITS* трябва да се поглъщат цели. Пациентите не трябва да дъвчат, разделят или разтрошават таблетките. Пациентите не трябва да се тревожат в случай, че забележат в изпражненията си нещо, наподобяващо таблетка.

Активната съставка на *glipizide GITS* се съдържа в неабсорбираща се обвивка, която е създадена специално, за да осигури бавното освобождаване и абсорбиране на активната съставка. След завършване на този процес празната таблетка се елиминира.

Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове и предимства на *glipizide GITS* и алтернативните терапевтични възможности. Също така те трябва да бъдат информирани за това колко важно е да се придържат към назначената диета и редовна физическа активност и да контролират редовно кръвната си захар.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

Следните лекарства засилват хипогликемизиращия ефект на glipizide GITS:

Miconazole: засилва хипогликемизиращия ефект, като това може да доведе до появата на симптоми на хипогликемия или дори до хипогликемична кома.

Fluconazole: докладвани са случаи на хипогликемия след едновременно приложение на *glipizide* и *fluconazole*, дължащи се вероятно на удължаване на времето на полуелиминиране на *glipizide*.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (например phenylbutazone): засилва хипогликемизиращия ефект на сулфанилурейните производни (изместване на сулфанилурейта от местата на свързване с плазмените протеини и/или намаление на елиминацията на сулфанилурейта).

Салицилати (acetylsalicylic acid): високи дози *acetylsalicylic acid* засилват хипогликемизиращото действие на сулфанилурейните производни (хипогликемично действие на *acetylsalicylic acid*).

Алкохол: засилва хипогликемизиращия ефект, което може да доведе до хипогликемична кома.

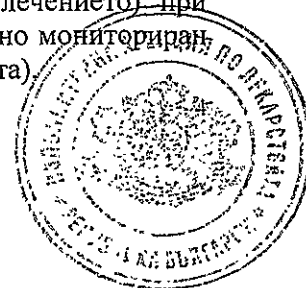
Бета-блокери: всички бета-блокери замаскират симптомите на хипогликемията като например палпитации и тахикардия. Повечето кардионеселективни бета-блокери засилват честотата и тежестта на хипогликемията.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим: приложението на АСЕ-инхибитори може да доведе до засилване на хипогликемизиращия ефект на сулфанилурейните производни, в това число и на *glipizide GITS*, при пациенти с диабет. Затова може да се наложи редуциране на дозата на *glipizide*.

H₂-рецепторни антагонисти: употребата на H₂-рецепторни антагонисти (напр. *cimetidine*) може да потенцира хипогликемизиращите ефекти на сулфанилурейните продукти, вкл. *glipizide*.

Хипогликемизиращото действие на сулфанилурейните производни принципно може да бъде потенцирано от инхибитори на моноаминооксидазата и лекарства, които се свързват в голяма степен с плазмените протеини, напр. сулфонамиди, *chlorthalphenicol*, *probenecid* и кумаринови производни.

Когато такива лекарства се прилагат (или се изключват от лечението) при пациент, получаващ *glipizide GITS*, пациентът трябва да бъде стриктно мониториран за възникването на хипогликемия (или загуба на контрол върху диабета).



Проучвания in vitro за свързването със серумните протеини при човека показват, че glipizide се свързва различно от tolbutamide и не взаимодейства със salicylate или dicumarol. Екстраполирането на тези резултати в клиничната практика и при употребата на glipizide с тези лекарства обаче трябва да става внимателно.

Приложението на следните продукти може да доведе до хипергликемия:

Фенотиазини във високи дози (напр., >100 mg дневно за chlorpromazine): повишават кръвната захар (намалява инсулиновата секреция).

Кортикостероиди: повишават кръвната захар.

Симпатикомиметици (напр. ritodrine, salbutamol, terbutaline): повишаване на кръвната захар, дължащо се на бета-2-адренорецепторна стимулация.

Други лекарства, които могат да предизвикват хипергликемия и да доведат до загуба на контрол над диабета, са тиазидни и други диуретици, тиреоидни производни, естрогени, прогестагени, перорални контрацептиви, phenytoin, никотинова киселина, калциеви антагонисти и isoniazid.

Когато такива лекарства се изключват от терапията (или се прилагат) на пациент, получаващ glipizide GITS, той трябва да бъде внимателно мониториран за появата на хипогликемия (или загуба на контрол на диабета).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: При проучвания за ефекта на glipizide GITS върху репродукцията при плъхове са установени данни за лека фетотоксичност. В проучвания, проведени върху плъхове и зайци, не са установени тератогенни ефекти.

Glipizide GITS не трябва да се използва по време на бременност.

Поради това, че някои данни предполагат, че абнормните нива на кръвната захар по време на бременност са свързани с по-висока честота на вродени малформации, много експерти препоръчват използването на инсулин по време на бременност с цел поддържане на нивата на кръвната захар, максимално близко до нормалните.

При новородени, майките на които са получавали сулфанилурейни производни по време на раждането, е установена продължителна тежка хипогликемия (4 – 10 дни).

Кърмене: Въпреки че не е известно дали glipizide GITS се екскретира в майчиното мляко, за някои сулфанилурейни продукти има данни, че се екскретират в майчиното мляко. Поради възможността от възникване на хипогликемия при кърмачета е необходимо да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се преустанови лечението, като се вземе предвид значението на лечението за майката. В случай, че приложението на лекарството се преустанови и приложената диета е недостатъчна за контролиране нивата на кръвната захар, трябва да се премине към лечение с инсулин.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на glipizide GITS върху способността за шофиране или работа с машини не е проучен, но няма данни, които да предполагат, че glipizide GITS може да окаже влияние върху тези умения. Пациентите трябва да са запознати със симптомите на хипогликемия и трябва да са внимателни при шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Както и при други сулфанилурейни производни е възможно да възникнат следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на кръвната и лимфната системи: левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, хемолитична анемия, апластична анемия и панцитопения;

Метаболитни и хранителни нарушения: Хипогликемията може да бъде тежка и продължителна и може да доведе до кома (вж. раздели 4.4. Специални предупреждения и специални мерки предпазни мерки при употреба



Предозиране). Докладвана е и хипонатриемия. Има съобщения за дисулфирам-подобни реакции;

Психиатрични нарушения: объркване*;

Нарушения на нервната система: при пациенти, лекувани с glipizide GITS, са наблюдавани главоболие* и тремор*;

Зрителни нарушения: при пациенти, лекувани с glipizide GITS, са наблюдавани нарушения на зрението като неясно зрение* и отслабено зрение*;

Гастроинтестинални нарушения: абдоминална болка, гадене, констипация, диария, епигастрален дискомфорт и повръщане;

Чернодробни/жлъчни нарушения: холестатична жълтеница, токсичен хепатит и чернодробна порфирия. Лечението трябва да се преустанови, ако възникне холестатична жълтеница. При приложението на сулфанилурейни производни е наблюдавана чернодробна порфирия;

Кожни/подкожнотъканни нарушения: алергични кожни реакции, включително мукокутанни ерупции, пруритус, уртикария и макулопапулозни обриви;

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение: неразположение*;

Изследвания: рядко леко до средно изразено покачване на SGOT, LDH, алкална фосфатаза, урея и креатинин. Причинно-следствената връзка с приложението на glipizide GITS е несигурна;

** Това обикновено е преходно и не изисква прекъсване на терапията, но може да бъде и симптом на хипогликемия.*

4.9. Предозиране

Липсва добре документиран опит с предозиране на glipizide GITS при хора.

Предозирането на сулфанилурейните производни, в това число и glipizide GITS, може да доведе до хипогликемия. Слабо изразените симптоми на хипогликемия без загуба на съзнание или неврологична находка трябва да се третират агресивно с перорален прием на глюкоза и съответно адаптиране на дозата на продукта и/или режима на хранене. Внимателното наблюдение трябва да продължи, докато лекарят се увери, че пациентът е във от опасност. Тежки хипогликемични реакции с кома, припадъци и други неврологични нарушения възникват рядко, но представляват спешни състояния, изискващи незабавна хоспитализация. При подозрение или диагностициране на хипогликемична кома на пациента трябва да се приложи бързо интравенозно концентриран (50%) глюкозен разтвор. След това трябва да се приложи постоянна инфузия с по-ниска концентрация на глюкоза (10%) със скорост, която поддържа кръвната захар над 100 mg/dL. Пациентите трябва да са под внимателно наблюдение в продължение на поне 24 до 48 часа, тъй като хипогликемията може да рецидивира след очевидно клинично подобрене. При пациенти с чернодробно заболяване плазменият клирънс на glipizide може да е забавен. Поради това, че glipizide се свързва във висока степен с плазмените протеини, приложението на диализа не е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични данни

Glipizide GITS намалява рязко кръвната глюкоза чрез стимулиране на освобождаването на инсулин от панкреаса. Този ефект зависи от функциониращите бета-клетки в панкреасните острови. Стимулирането на инсулиновата секреция от glipizide в резултат на приема на храна е от основно значение. Инсулинотропният отговор при прием на храна се увеличава при приложение на glipizide GITS при диабетици. Ефектът върху нивата на инсулин след хранене и на C-пептид продължава да е налице след поне 6 месеца лечение. Намаляването на стойностите на HbA1c и



плазмените концентрации на глюкозата на гладно са сходни при по-млади и по-възрастни пациенти.

Други ефекти: Едно проучване показва, че лечението с glipizide GITS ефективно контролира кръвната захар без неблагоприятни ефекти върху плазмените липопротеинови профили на пациенти, лекувани за диабет тип 2. Тези промени корелират добре с постигнатото понижение на глюкозните нива на гладно.

5.2. Фармакокинетични данни

Два до три часа след прием на glipizide GITS плазмените концентрации на лекарството започват постепенно да се покачват, като достигат максимални стойности между 6 и 12 часа след приема. С последващ прием на glipizide GITS веднъж дневно ефективни плазмени концентрации се поддържат през целия 24-часов интервал на дозиране с по-малки разлики между максималните и минималните нива в сравнение с тези, наблюдавани при двукратно дневно дозиране на glipizide с незабавно освобождаване. Средната относителна бионаличност на glipizide GITS при 21 пациенти мъже с втори тип диабет след прием на 20 mg glipizide GITS в сравнение с glipizide с незабавно освобождаване (даван в доза 10 mg два пъти дневно) беше $81\% \pm 22\%$ при достигане на равновесие. Равновесните плазмени концентрации се достигат най-рано на 5-тия ден от началото на лечението с glipizide GITS. При пациенти над 65 години са необходими приблизително 1 – 2 дни повече за достигане на равновесни концентрации. При хронично дозиране на glipizide GITS не се наблюдава кумулиране на лекарството при пациенти с втори тип диабет. Едновременният прием на glipizide GITS с храна не променя периода от 2 – 3 часа до началото на резорбцията.

В проучване върху влиянието на едновременния прием на храна с еднократна доза от лекарството приложението на glipizide GITS точно преди закуска с високо съдържание на мазнини е свързано с 40% повишаване на средната стойност на C_{max} на glipizide, което е статистически значимо, но ефектът върху площта под кривата (AUC) е незначителен. Няма разлика в глюкозния отговор при прием на гладно и след хранене. Значително намаленото ретенционно време на glipizide GITS в гастроинтестиналния тракт за продължителни периоди (напр. синдром на късото черво) може да повлияе върху фармакокинетичния профил на лекарството и евентуално да доведе до по-ниски плазмени концентрации. При проучване, проведено при 26 мъже с втори тип диабет, при които е прилаган многократно glipizide GITS, е установена линейна фармакокинетика за дозовия интервал 5 – 60 mg glipizide GITS, като плазмените концентрации са нараствали пропорционално на дозата. При проучване с използване на еднократно дозиране при 24 здрави доброволци е установено, че четири таблетки 5 mg, две таблетки от 10 mg и една таблетка 20 mg glipizide GITS са биоеквивалентни. Glipizide се елиминира преди всичко чрез чернодробен метаболизъм: под 10% от дозата се екскретира в непроменена форма в урината и фецеса; приблизително 90% от дозата се екскретира под формата на метаболити в урината (80%) и фецеса (10%). Glipizide се свързва в 98 – 99% със серумните протеини, преди всичко с албумин. В плацебо-контролирано, кръстосано проучване при здрави доброволци glipizide не е демонстрирал антидиуретичен ефект, а е предизвикал леко повишаване на клирънса на свободната вода.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В предклинични проучвания е установено, че острата токсичност при перорално приложение на glipizide е изключително ниска при всички изпитвани видове ($LD_{50} > 4$ g/kg).



Данните от проведените проучвания за остра токсичност не говорят за специфична чувствителност. Резултатите от тестовете за хронична токсичност при плъхове и кучета при до 8.0 mg/kg, не дават данни за токсични ефекти.

В 20-месечно проучване при плъхове и 18-месечно проучване при мишки приложението на дози 75 пъти по-високи от максималните, прилагани при човека, не е било свързано с канцерогенен ефект.

Тестовете за мутагенност, проведени върху бактериални щамове и in-vivo, са били отрицателни. Проучвания при плъхове от двата пола в дози, до 75 пъти тези, прилагани при хора, не показват ефекти върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Glipizide GITS таблетки съдържат следните помощни вещества: polyethylene oxide, hydroxypropyl methylcellulose, ferric oxide, magnesium stearate, cellulose acetate, polyethylene glycol, sodium chloride, opadry (white or light blue), black inc.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

36 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30⁰C. Да се съхранява на сухо място.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Полиетиленови бутилки, които съдържат 30 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални указания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer HCP Corporation
235 East 42nd Str.
New York, NY 10017-5755
USA

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Glucotrol XL tabl. 5 mg – 970 0433
Glucotrol XL tabl. 10 mg – 970 0434

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

01.10.2002

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

31.10.2003

