

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Foradil®/Форадил® 12 микрограма прах за инхалиране, твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 12 микрограма formoterol fumarate dihydrate (INN: formoterol)

За пълният списък на помощните вещества вж. раздел 6.1 Списък на помощните вещества.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалиране, твърди капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Профилактика и лечение на бронхоконстрикция при пациенти с астма.
- Профилактика на бронхоспазъм, предизвикан от инхалирани алергени, студен въздух или физическо усилие.
- Профилактика и лечение на бронхоконстрикция при пациенти с обратима и необратима хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), включително хроничен бронхит и емфизем. Известно е, че Foradil подобрява качеството на живот на пациенти с ХОББ.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Използва се за инхалиране при възрастни и деца над 5-годишна възраст.

Foradil® капсули прах за инхалиране, трябва да се използват само с устройството Aerolizer®, което се намира в опаковката на Foradil®.

Възрастни

Астма

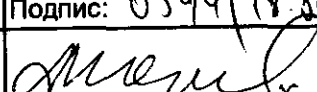
За редовна поддържаща терапия: 1 до 2 капсули (еквивалентни на 12-24 микрограма формотерол) два пъти дневно.

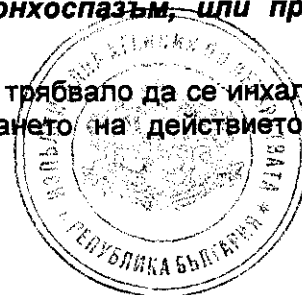
Максималната препоръчителна поддържаща доза е 48 микрограма дневно.

При необходимост, може да се използват допълнително 1 до 2 капсули на ден с цел облекчаване на обичайните симптоми. Ако необходимостта от допълнителна доза, обаче, е по-голяма от обичайната (т. е., по-често от два дни седмично), то тогава се налага търсене на лекарска помощ и преоценка на лечението, тъй като това е признак за влошаване на подлежащото състояние. Foradil не трябва да се използва за облекчаване на острите симптоми при астматичен пристъп. При появата на остър пристъп трябва да се използва бързо действащ бета2-агонист (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Профилактика на индуциран от физически усилия бронхоспазъм, или преди излагане на действието на познат, неизбежен алерген

Съдържанието на 1 капсула за инхалиране (12 микрограма) би трябвало да се инхалира най-малко 15 минути преди физическото усилие или излагането на действието на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	Подпис: 0594/18.06.07
2/26.06.07	



алергена. При пациенти с тежко протичащи бронхоспазми, за профилактика могат да бъдат необходими 2 капсули за инхалиране (24 микрограма).

Хронична обструктивна белодробна болест

За редовна поддържаща терапия, 1 до 2 капсули за инхалиране (12 до 24 микрограма) два пъти дневно.

Деца над 5-годишна възраст

Астма

За редовна поддържаща терапия 1 капсула за инхалиране (12 микрограма) два пъти дневно.

Максималната препоръчителна доза е 24 микрограма дневно.

Профилактика на индуцирания от физически усилия бронхоспазъм, или преди излагане на действието на познат, неизбежен алерген

Съдържанието на 1 капсула за инхалиране (12 микрограма) би трябвало да се инхалира най-малко 15 минути преди физическото усилие или излагането на действието на алергена.

Foradil не се препоръчва за деца под 5-годишна възраст.

Възрастни и деца над 5-годишна възраст

Бронходилатиращият ефект на Foradil е значителен в продължение на 12 часа след инхалирането. Ето защо, двукратната дневна поддържаща терапия в повечето случаи контролира бронхиалната констрикция, свързана с хронични състояния, както през деня, така и през нощта.

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към формотерол или някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Формотерол - активната съставка на Foradil, принадлежи към групата на бета2-адренергични агонисти с продължително действие. При проучване на салметерол, друг бета2-агонист с продължително действие, се наблюдава по-висока смъртност поради астма при пациенти, лекувани със салметерол, отколкото при плацебо групата. Няма проучване, което адекватно да определя, дали смъртността поради астма нараства и при използването на Foradil.

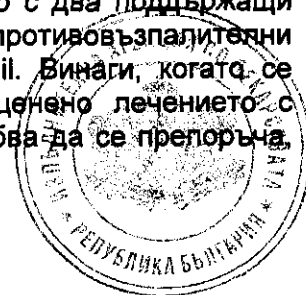
Препоръчителна доза

Дозата Foradil трябва да отговаря на нуждите на пациента и да е възможно най-ниската за постигане на терапевтичен отговор. Не трябва да се надвишава максималната препоръчителна доза (виж 4.2 Дозировка и начин на приложение)

Противовъзпалително лечение

Foradil не трябва да се използва в комбинация с друг бета2-агонист с продължително действие.

При лечението на пациенти с астма, Foradil може да се използва само като допълнителна терапия за пациенти не повлияващи се адекватно от други анти-астматични лекарства (напр. ниски до средни дози инхалаторни кортикостероиди) или, когато тежестта на заболяването е основание за започване на лечение едновременно с два поддържащи продукта, в това число Foradil. Пациентите, които не използват противовъзпалителни лекарства трябва да започнат приема им едновременно с Foradil. Винаги, когато се предписва Foradil, при пациентите трябва да бъде добре преценено лечението с противовъзпалителни лекарства, което получават. На болните трябва да се препоръча,



след започване на лечение с Foradil, да продължат без промяна противовъзпалителната терапия, дори при подобряване на симптомите.

Астматични усложнения

Клиничните проучвания с Foradil показват по-честа проява на сериозни астматични усложнения при пациенти приемали Foradil, отколкото при тези приемали плацебо (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Тези проучвания не позволяват точното количествено определяне на разликите в честотата на тежките астматични усложнения и при различните групи пациенти.

Лекарят трябва да направи преоценка на терапията, ако симптомите остават непроменени или се увеличи броят на дозите Foradil необходими за контрол на симптоматиката, защото това показва влошаване на подлежащото състояние.

Не трябва да се започва терапия с Foradil или да се повишава прилаганата доза при екзацербация на астмата.

Foradil не трябва да се използва за облекчаване на остри астматични симптоми. При появата на остър пристъп трябва да се използва бързо действащ бета2-агонист. Пациентите трябва да са информирани за необходимостта да потърсят лекарска помощ незабавно, ако астмата им се влоши внезапно.

Придружаващи заболявания

При пациенти, получаващи Foradil, се налагат специални грижи и наблюдения, като особено значение се отдава на дозовия режим, при следните състояния:

Исхемична болест на сърцето, сърдечна аритмия (особено трета степен атрио-вентрикуларен блок), тежка сърдечна недостатъчност, идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тиреотоксикоза, известен или подозиран удължен QT-интервал ($QTc > 0,44$ сек.; вж. раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Поради хипергликемичния ефект на бета2-агонистите, при пациенти с диабет, се препоръчва допълнителен мониторинг на кръвната захар.

Хипокалиемия

В резултат на лечението с бета2-агонисти може да настъпи потенциално опасна хипокалиемия. Хипокалиемията може да повиши податливостта на сърдечни аритмии. Особено внимание се налага при пациенти с тежката астма, тъй като хипокалиемията може да се засили от хипоксията и едновременното лечение (вж. раздел 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). В такива случаи се препоръчва мониториране на серумното ниво на калия.

Парадоксален бронхоспазъм

Както и при другите инхалаторни лекарства, и тук трябва да се има предвид възможността за парадоксален бронхоспазъм. Ако това се случи, употребата на продукта трябва незабавно да се прекрати, и да се замени с алтернативно лечение.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Foradil, както и други бета2-агонисти трябва да бъдат прилагани внимателно при пациенти лекувани с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистамини, моноаминооксидазни инхибитори, трициклически антидепресанти, както и всички лекарства, които удължават QTc интервала, защото е възможно тези лекарства да усилят действието на адренергичните агонисти върху сърдечно-съдовата система. Лекарства, удължаващи QT – интервала, увеличават риска от камерна аритмия (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Едновременното прилагане на други симпатикомиметици може да усилва нежеланите реакции на Foradil.

Едновременното лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици може да усилва възможния хипокалиемичен ефект на бета2-агонистите (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Бета-адренергичните блокери може да отслабят или антагонизират ефекта на Foradil. Ето защо, Foradil не трябва да се прилага едновременно с бета-адренергичните блокери (включително и очни капки), освен при абсолютна необходимост от тяхното прилагане.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Все още не е установена безопасността на Foradil по време на бременност и кърмене. Употребата му по време на бременност трябва да се избягва, освен ако няма по-безопасна алтернатива. Подобно на другите бета2-адренергични агонисти, формотеролът може да затрудни раждането поради релаксиращия ефект върху гладката мускулатура на матката.

Кърмене

Не се знае дали формотерол преминава в майчиното мляко. Лекарственото вещество се открива в млякото при кърмещи пълхове. Майките, приемащи Foradil не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, чувстващи замаяност или друга подобна нежелана реакция, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Сериозна екзацербация на астмата

Плацебо контролирани клинични проучвания с най-малко 4 седмична продължителност на лечение с Foradil показват по-честа проява на сериозна екзацербация на астмата при пациенти, приемали Foradil (0.9% за 10 до 12 микрограма два пъти дневно, 1.9% за 24 микрограма два пъти дневно), отколкото при тези, приемали плацебо (0.3%).

Опитът с астма при подрастващи и възрастни пациенти

В две пивотални 12 седмични проучвания, проведени за регистрация в US върху 1 095 пациента на 12 или повече години, сериозните екзацербации на астмата (остро влошаване на астмата водещо до хоспитализация) се проявяват много по-често при пациенти приемали 24 микрограма Foradil два пъти дневно (9/271, 3.3%), отколкото при тези, приемали 12 микрограма Foradil два пъти дневно (1/275, 0.4%), плацебо (2/277, 0.7%) или албутерол (2/272, 0.7%).

Върху 2085 пациента е проведено последващо клинично проучване, за да се сравнят свързаните с астма сериозни нежелани събития при групи, приемащи по-висока и по-ниска доза. Резултатите от това 16-седмично проучване не показват видима зависимост от дозата Foradil. В това проучване, процентът пациенти със сериозна екзацербация на астмата е малко по-висок при Foradil, отколкото при плацебо (за трите двойно-слепи групи на проучването: 24 микрограма Foradil два пъти дневно (2/527, 0.4%), 12 микрограма Foradil два пъти дневно (3/527, 0.6%) и плацебо (1/514, 0.2%) и група на отворено проследяване: 12 микрограма Foradil два пъти дневно плюс допълнително до две дози на ден (1/517, 0.2%).

Опит при деца с астма на 5 и повече години

Безопасността на 12 микрограма Foradil два пъти дневно, сравнена с тази на 24



микрограма Foradil два пъти дневно и плацебо е изследвана в едно голямо, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, 52 седмично клинично проучване на 518 деца (от 5 до 12 години) с астма, нуждаещи се от ежедневно лечение с бронходилататори и противовъзпалителни лекарства. При по-голям процент от децата, приемали 24 микрограма Foradil два пъти дневно (11/171, 6.4%) или 12 микрограма Foradil два пъти дневно (8/171, 4.7%), отколкото при децата приемали плацебо (0/176, 0.0%) са се проявили тежки влошавания на астмата.

Други нежелани ефекти

Нежеланите реакции (Таблица 1) са групирани в намаляваща последователност според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, < 1/10$); нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$); редки ($\geq 1/10000, < 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); включително изолираните доклади.

Таблица 1

Нарушения на имунната система	
<i>Много редки:</i>	свръхчувствителност (включваща хипотония, уртикария, ангионевротичен едем, сърбеж, екзантем)
Психиатрични нарушения	
<i>Нечести:</i>	възбуда, тревожност, раздразнителност, безсъние
Нарушения на нервната система	
<i>Чести:</i>	главоболие, тремор
<i>Нечести:</i>	замаяност
<i>Много редки:</i>	дисгезия
Сърдечни нарушения	
<i>Чести:</i>	палпитации
<i>Нечести:</i>	тахикардия
<i>Много редки:</i>	периферен оток
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Нечести:</i>	bronхоспазъм, дразнене на гърлото
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много редки:</i>	гадене
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Нечести:</i>	мускулни крампи, миалгия

Следните нежелани реакции са наблюдавани при други форми на Foradil: кашлица и обрив.

4.8. Предозиране



Симптоми

Предозирането на Foradil предизвиква ефекти, типични за бета2-адренергичните стимуланти: гадене, повръщане, главоболие, тремор, сънливост, палпитации, тахикардия, камерни аритмии, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия.

Лечение

Показано е поддържащо и симптоматично лечение. При тежки случаи пациентите се хоспитализират.

Може да се обсъди употребата на кардиоселективни бета-блокери, но само под лекарско наблюдение и при изключително внимание, тъй като прилагането на бета-адренергични блокери може да провокира бронхоспазъм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Формотерол, АТС код: R03AC13

Формотеролът е мощен селективен бета2-адренергичен агонист. Упражнява бронходилататорен ефект при пациенти с обратима бронхиална обструкция. Началото на ефекта е бързо (в рамките на 1-3 минути), като 12 часа по-късно е все още значителен. При терапевтични дози ефектите върху сърдечносъдовата система са слаби и възникват рядко.

Формотерол инхибира освобождаването на хистамин и левкотриени от пасивно сенсibiliзирания човешки бял дроб. При опити с животни са наблюдавани някои противовъзпалителни свойства, като например инхибиране на отока и натрупването на клетки на възпалението.

In vitro проучвания върху трахея на морски свинчета показват, че рацемичната смес на Формотерол и неговите (R,R)- и (S,S)-енантиомери са високо селективни бета-2-адренорецепторни агонисти. (S,S)-енантиомерът е 800 до 1000 пъти по-слаб от (R,R)-енантиомера и не повлиява активността на (R,R)-енантиомера върху гладката мускулатура на трахеята. Няма данни за фармакологично преимущество при употребата на един от двата енантиомера вместо рацемична смес.

Установено е, че при хората Foradil ефективно предотвратява бронхоспазъм, индуциран от инхалаторни алергени, физически усилия, студен въздух, хистамин или метахолин.

Установено е, че формотерол, приложен чрез инхалатор Aerolizer в дози от 12 микрограма, два пъти дневно и 24 микрограма, два пъти дневно, води бързо до бронходилатация при болни със стабилна ХОББ, бронходилатацията се поддържа в продължение на поне 12 часа. Придружава се от субективно подобрене в качеството на живот според Saint George's Respiratory Questionnaire.

5.2. Фармакокинетични свойства

Foradil има терапевтичен дозов интервал от 12 до 24 микрограма, два пъти дневно. Данните за плазмената фармакокинетика на formoterol са събрани от здрави доброволци, след инхалиране на по-високи от препоръчителните дози и от пациенти с ХОББ, след инхалиране на терапевтични дози. Като индиректна мярка за системната експозиция се използва екскрецията на непроменен formoterol с урината, което корелира с данните за наличност на лекарството в плазмата. Крайният полуживот, изчислен за урина и плазма, са подобни.

Абсорбция

След инхалиране от здрави доброволци на единична доза от 120 микрограма



формотерол фумарат, той се абсорбира бързо в плазмата, достигайки за 5 min след инхалирането концентрация 266 pmol/L. При пациенти с ХОББ, лекувани 12 седмици с 12 до 24 микрограма формотерол фумарат два пъти дневно, средната плазмена концентрация на формотерол варира между 11,5 и 25,7 pmol/L и между 23,3 и 50,3 pmol/L съответно на 10-та минута, на 2-ия час и на 6-ия час след инхалирането на препарата.

Изследвания, проучващи кумулативната уринна екскреция на формотерол и/или неговите (R,R)- и (S,S)-енантиомери показва, че с увеличаване на инхалираната доза (12 до 96 микрограма) се увеличава пропорционално и количеството вещество формотерол в кръвообращението.

След инхалиране на 12 микрограма или 24 микрограма формотерол фумарат два пъти дневно за 12 седмици, уринната екскреция на непроменен формотерол се увеличава с 63 до 73% (последното спрямо първата доза) при пациенти с астма и между 19 и 38% при пациенти с ХОББ. Това предполага ограничение в акумулацията на формотерол в плазмата при многократен прием. Няма разлика в степента на кумулиране на единия енантиомер спрямо другия.

Както и при други лекарства за инхалиране, така и при формотерол, е възможно част от него да бъде погълнат и след това абсорбиран от стомашно-чревния тракт. При пероралното приложение на двама здрави доброволци на 80 микрограма ³H-маркиран формотерол фумарат, се абсорбират най-малко 65% от лекарството.

Разпределение

Свързването на формотерол с плазмените белтъци е 61-64%, а с човешкия серумен албумин 34%.

Не се наблюдава насищане на свързващите места при концентрациите, достигнати с терапевтични дози.

Биотрансформация

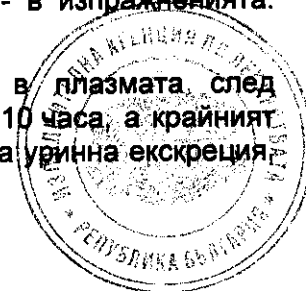
Формотерол се елиминира основно чрез метаболизма, като главният път на биотрансформация е директно глюкурониране. Друг метаболитен път е O-деметирането, последвано от глюкурониране. По-маловажните пътища включват сулфатно конюгиране на формотерол и деформиране, последвано от сулфатно конюгиране. Множество изоензими катализират глюкуронирането (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и O-деметирането (CYP2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) на формотерол. Това предполага нисък потенциал за лекарство-лекарствени взаимодействия, чрез инхибиране на специфични изоензими включени в метаболизма на формотерол. Формотерол в терапевтични концентрации не инхибира цитохром P450 изоензимите.

Елиминиране

Количеството на непроменения формотерол в урината е приблизително 10% и 7% при пациенти с астма и ХОББ лекувани 12 седмици, съответно с 12 или 24 микрограма формотерол фумарат два пъти дневно. (R,R)- и (S,S)-енантиомерите съставляват съответно 40% и 60% от открития непроменен формотерол, при здрави доброволци след еднократна доза (12 до 120 микрограма) и след еднократен или многократен прием при пациенти с астма.

Лекарството и неговите метаболити се елиминират изцяло от тялото, като около две трети от оралната доза се екскретирана в урината и една трета - в изпражненията. Бъбречният клирънс на формотерола чрез кръвта е 150 ml/min.

При здрави доброволци, крайният полуживот на формотерол в плазмата след еднократно инхалиране на 120 микрограма формотерол фумарат е 10 часа, а крайният полуживот на (R,R)- и (S,S)-енантиомерите, определен от степента на уринна екскреция



е съответно 13,9 и 12,3 часа.

Специални групи пациенти

Пол: фармакокинетиката на формотерол не се различава значително при мъже и жени, след корекция на телесното тегло.

Пациенти в напреднала възраст: фармакокинетиката на формотерол не е изучена добре при пациенти в напреднала възраст.

Деца: при проучване на деца с астма (5 до 12-годишна възраст), на които са прилагани 12 или 24 микрограма формотерол фумарат, два пъти на ден, чрез инхалиране в продължение на 12 седмици, уринната екскреция се увеличава с 18 до 84%, в сравнение с количеството измерено след първата доза. Кумулирането при деца не надвишава това при възрастни, където увеличението е между 63 и 73% (вж. по-горе). При проучването около 6% от дозата се открива непроменена в урината, като непроменен формотерол.

Чернодробна/бъбречна недостатъчност: не е проучена фармакокинетиката на формотерол при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

Проведени са тестове за мутагенност, обхващащи широк кръг от експериментални резултати. Във нито един от проведените тестове *in vivo* и *in vitro* не се откриват генотоксични ефекти.

Канцерогенност

Двегодишните проучвания сред плъхове и мишки не показват канцерогенен потенциал.

Мъжките мишки, лекувани с високи дози, показват малко по-висока честота на доброкачествени субкапсулирани тумори на надбъбрека. При второ проучване при мишки, при което лекарството се дава едновременно с храната, това откритие не се наблюдава. В него патологичните промени във високите дози се състоят в повишената честота, както на доброкачествените тумори на гладката мускулатура на половите пътища, така и на чернодробни тумори при двата пола. Туморите на гладката мускулатура са познат ефект на бета-агонистите, прилагани във високи дози при гризачи.

В две проучвания сред плъхове, обхващащи различни дозови интервали, се наблюдава увеличение на мезоовариалните лейомиоми. Тези доброкачествени неоплазми обикновено се наблюдават при дълготрайно лечение на плъхове с високи дози бета2-адренергични лекарства. Наблюдавана е и висока честота на овариални кисти и доброкачествени гранулозно/тека туморни клетки; знае се, че бета-агонистите упражняват ефект върху плъховете, и той е твърде специфичен за гризачите. В първото изследване с високи дози се отбелязват още няколко вида тумори, които имат по-скоро историческо значение и не се наблюдават при опита с по-ниски дози.

Нито една от туморните честоти не показва статистически значимо увеличение при използване на най-ниската доза във второто проучване с плъхове; доза, която води до системно излагане, което е 10 пъти по-високо от максимално препоръчаната доза формотерол при хора.

Въз основа на тези данни, както и на липсата на мутагенен потенциал, се прави извод, че употребата на формотерол в терапевтична доза не представлява канцерогенен риск.

Репродуктивна токсичност

Опитите с животни не показват тератогенен ефект. След орално приложение формотерол се екскретира в кърмата на кърмещи плъхове.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат (която съдържа млечни протеини), желатин.

6.2. Несъвместимости

Не са познати.

6.3. Срок на годност

- 3 години в блистери от PVC/PE/PVDC.
- 2 години в блистери от Alu/Alu.

6.4. Специални условия на съхранение

- не съхранявайте при температура над 25°C.
- Съхранявайте в оригиналната опаковка, заедно с инхалатора. Пазете от влага. Форадил трябва да се пази от деца.

6.5. Данни за опаковката

Картонена кутия, съдържаща 3 или 6 блистера по 10 капсули.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За да се осигури правилното прилагане на лекарството, лекар или друг медицински персонал трябва:

- Да обясни на пациента как да използва инхалатора.
- Освобождаване на капсулата само при употреба с инхалатора
- Предупредете пациента че капсулите са само за инхалация и не трябва да се поглъщат

Подробен инструкции за употреба са включени в листовката.

За пациента е важно да разбере, че желатиновата капсула може да се разтроши и малки парченца желатин да попаднат в устата или гърлото му по време на инхалиране. За да се случва това по-рядко, е необходимо капсулата да не се пробива повече от един път. Независимо че капсулата е направена от желатина, която може да се изяде.

Капсулите се изваждат от блистера непосредствено преди употреба.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg, Germany
Представител на притежателя на разрешението за употреба:

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11, Младост 4, София 1766
Тел: 02/ 489 98 28
Факс: 02/ 489 98 29

8. Номер на разрешението за употреба : 9700050

9. Дата на първо разрешаване за употреба : 05.02.1997 г.

10. Дата на актуализиране на текста: 05.10.2006 г.

