

Кратка характеристика на продукта

Calcium Folate STADA

1. **Наименование на лекарствения продукт**

Calcium Folate STADA

Калциум фолинат STADA

2. **Качествен и количествен състав**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 12,7 mg calcium folinate $5H_2O$, еквивалентни на 10 mg folic acid.

Един флакон Calcium Folate STADA с 10 ml инжекционен разтвор съдържа 127 mg calcium folinate $5H_2O$, еквивалентни на 100 mg folic acid.

Един флакон Calcium Folate STADA с 20 ml инжекционен разтвор съдържа 254 mg calcium folinate $5H_2O$, еквивалентни на 200 mg folic acid.

Един флакон Calcium Folate STADA с 50 ml инжекционен разтвор съдържа 635 mg calcium folinate $5H_2O$, еквивалентни на 500 mg folic acid.

Един флакон Calcium Folate STADA със 100 ml инжекционен разтвор съдържа 1270 mg calcium folinate $5H_2O$, еквивалентни на 1000 mg folic acid.

3. **Лекарствена форма**

Инжекционен разтвор

4. **Клинични свойства****Показания**

Калциевият фолинат е предназначен:

- За намаляване на токсичността и противодействие на антагонисти на фолиевата киселина, като метотрексат, който се използва при цитотоксична терапия, или в случаи на предозирането им при възрастни и деца.
- В комбинация с 5-флуороурацил при цитотоксична терапия.
- В напреднал или метастазирал рак на дебелото черво.
- При адювантна химиотерапия на рак на дебелото черво в стадий III (T1-4 N1-2) след предшестваща резекция на първичния тумор.

Дозировка и начин на приложение

Калциевият фолинат се прилага интравенозно и интрамускулно. Когато приложението е интравенозно се инжектират не повече от 160 mg на минута, заради съдържанието на калций. При интравенозното вливане, преди употреба калциевият фолинат може да се разрежда с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.

Калциев фолинат при терапията с метотрексат:

Освобождаването чрез калциев фолинат основно зависи от приложението на средновисока или високодозова терапия с метотрексат. Ето тази причина е



препоръчително да се прилага средно висока или високодозова терапия на метотрексат заедно с калциев фолинат.

Следващите указания могат да послужат като илюстрация на режими използвани при възрастни, хора в напреднала възраст и деца:

Освобождаването чрез калциев фолинат трябва да бъде извършено парентерално на пациенти със синдроми на лоша абсорбция или други стомашно чревни смущения, при които чревната абсорбция не е гарантирана. Дози по-високи от 25-50 mg трябва да бъдат прилагани парентерално поради насищане на чревната абсорбция с калциев фолинат.

Прилагането на калциев фолинат е необходимо, когато метотрексата е прилаган в дози надвишаващи 500 mg/m² телесна повърхност и трябва да бъде в дозировка 100 mg – 500 mg/m² телесна повърхност.

Дозировката и продължителността на употреба на калциевия фолинат преди всичко зависят от вида и дозировката на терапията с метотрексат, от проявата на токсични симптоми и индивидуалната възможност на организма да отделя метотрексат. Като правило, първата доза калциев фолинат е 15 mg (6 – 12 mg/m²) и трябва да бъде приета от 12 до 24 часа (най-късно до 24 час) след започването на вливане на метотрексат. Същата доза се приема на всеки 6 часа в продължение на 72 часа. След приемането на няколко дози, парентералното лечение може да бъде заменено с перорална терапия.

Като допълнение на приложението на калциев фолинат, трябва да се вземат мерки, които осигуряват навременното отделяне на метотрексата (отделяне на голямо количество и алкализация на урината) и са съществена част от лечението с калциев фолинат. Бъбречната функция трябва да бъде наблюдавана ежедневно, като се измерва креатининия серум.

48 след започването на вливане на метотрексат, нивото на остатъчен метотрексат трябва да бъде измерено. Ако то надвишава 0,5 µmol/l, дозата калциев фолинат трябва да бъде променена, както е посочена в таблицата:

Остатъчно ниво на метотрексат в кръвта 48 часа след прилагането му	Допълнителна доза калциев фолинат, която трябва да бъде приемана на всеки 6 часа в продължение на 48 часа или докато нивото на метотрексат се понижи под 0,05 µmol/l
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

В комбинация с 5-флуороурацил при цитотоксична терапия:

При напреднал или метастазирал рак на дебелото черво:

Прилагат се различни режими на дозировка, тъй като няма доказана оптимална дозировка.



Следващите режими, които са дадени като примери, са прилагани при лечение на възрастни и хора в напреднала възраст с напреднал или метастазирал рак на дебелото черво. Няма данни за прилагането на тези комбинации при деца:

Двумесечен режим.

Повече от два часа се влива интравенозно 200 mg/m^2 калциев фолинат, последвано от еднократно интравенозно инжектиране на 500 mg/m^2 5-флуороурацил, като на 22ия час се влива 5-флуороурацил (600 mg/m^2). Прилага се в два последователни дни - първите два, на всеки две седмици.

Седмичен режим:

Повече от два часа се влива интравенозно 200 mg/m^2 калциев фолинат, последвано от еднократно интравенозно инжектиране на 500 mg/m^2 5-флуороурацил, един час след започването на вливане на калциев фолинат. Един цикъл се състои от 6 седмична терапия, след която следва 2 седмична почивка.

Месечен режим

Еднократно интравенозно се инжектира калциев фолинат 20 mg/m^2 , веднага след което интравенозно се инжектира 425 mg/m^2 5-флуороурацил. Процедурата се извършва пет последователни дни, като се повтаря на всеки 4 – 5 седмици.

Еднократно интравенозно се инжектира калциев фолинат 200 mg/m^2 , веднага след което интравенозно се инжектира 370 mg/m^2 5-флуороурацил. Процедурата се извършва пет последователни дни, като се повтаря на всеки 4 седмици.

Броят на повтарящите се цикли се прилага по усмотрение на специалист, в зависимост от клиничния отговор и/или в случай на дозово ограничена токсичност. Комбинираната терапия се прилага в седмични или месечни режими, като обикновено се повтарят шест пъти съответните цикли.

Модификация на дозировките на 5-флуороурацил:

При комбинираната терапия с 5-флуороурацил може да е необходима модификация на дозировката на 5-флуороурацил и лечение на произволни интервали, в зависимост от състоянието на пациента, клиничния отговор и дозово ограничената токсичност посочена в информацията за продукта 5-флуороурацил. Намаляване на дозата на калциев фолинат не е необходимо.

При адювантна химиотерапия на рак на дебелото черво в стадий III (T1-4 N1-2) след предшестваща резекция на първичния тумор:

Препоръчват се следните схеми на дозировка:

Седмичен режим.

Повече от два часа се влива интравенозно калциев фолинат 500 mg/m^2 BSA, последвано от еднократно интравенозно инжектиране на 500 mg/m^2 BSA 5-флуороурацил, един час след започването на вливане на калциев фолинат. Процедурата се извършва един път седмично, като се повтаря на всеки 4 седмици. Препоръчват се шест цикъла с почивка от 2 седмици. Терапията не



трябва да продължава повече от една година, независимо от приспособяването и от това дали тя е била прекъсвана.

Режим с "ниска доза" фолиева киселина:

Еднократно се инжектира интравенозно калциев фолинат 20 mg/m² BSA, последвано от 425 mg/m² 5-флуороурацил, който еднократно се инжектира интравенозно от 1 до 5 ден на терапевтичния цикъл през всичките 6 цикъла. Циклите се повтарят след 4^{-та} и 8^{-та} седмици и впоследствие на всеки пет седмици.

Може да се наложи приспособяване на дозите в зависимост от някои токсични странични ефекти.

Прекратяване на терапията в случай на хематологична токсичност:

левкоцити < 3500 или тромбоцити < 100000	терапията се прекратява докато левкоцитите не се покачат (≥ 3500) и тромбоцитите не се покачат (≥ 100000)
левкоцити < 2500 или тромбоцити < 75000	терапията се прекратява, най-малко за 3 седмици, докато левкоцитите не се покачат (≥ 3500) и тромбоцитите не се покачат (≥ 100000)

Прекратяване на терапията в случай на стомашно чревна токсичност

леки и умерено тежки стоматити и/или лека диария (два пъти дневно)	прекратяване на терапията до възвръщане на нормалното състояние
умерено тежки стоматити и/или умерено тежка до тежка диария (3-6 пъти дневно)	прекратяване на терапията, най-малко за 3 седмици, до възвръщане на нормалното състояние
Стомашно чревни кръвоизливи, остра диария (≥ 7 пъти дневно) \pm лющене на кожата	прекратяване на терапията

Като противодействие на антагонистите на фолиевата киселина триметрексат, триметоприм и пириметамин:

Направяне с триметрексат.

Предпазни мерки: Калциев фолинат трябва да бъде приеман ежедневно по време на лечението с триметрексат и до 72 часа след последната доза триметрексат. Калциевият фолинат се прилага или интравенозно в доза 20 mg/m² за 5 до 10 минути на всеки 6 часа, докато бъде достигната необходимата дневна доза от 80 mg/m², или орално, като се приемат 4 пъти на ден дози от 20 mg/m² на равни интервали от време. Дневните дози



калциев фолинат трябва да бъдат адаптирани в зависимост от хематологичната токсичност на триметрексата.

При предозиране (възможно е да се получи, когато дозата триметрексат надвиши 90 mg/m^2 без да е съпътствана с приемане на калциев фолинат): след като триметрексата се спре, се приема интравенозно 40 mg/m^2 на всеки 6 часа в продължение три дни.

Интотоксикация с триметропим.

След като триметропина се спре, се приемат от 3 до 10 mg на ден калциев фолинат до нормализиране на кръвната картина.

Интотоксикация с пириметамин.

В случаите, когато е приета висока доза пириметамин или продължително са приемани малки дози, едновременно с това трябва да се приемат от 5 до 50 mg на ден, в зависимост от резултатите на периферната кръвна картина.

Противопоказания:

- Ако е известна свръхчувствителност към калциев фолинат или към някои от помощните вещества.
- При наличие на злокачествена анемия или други анемии, дължащи се на недостиг на витамин B_{12}

Относно приложението на калциев фолинат в комбинация с метотрексат и 5-флуороурацил по време на бременност и кърмене, виж точка 4.6 и кратките характеристики на медицинските продукти, съдържащи метотрексат и 5-флуороурацил.

Специални предпазни мерки и специални предупреждения при употреба

Калциевият фолинат трябва да се инжектира интрамускулно или интравенозно и не трябва да се прилага интратекално. Има сведения за смъртни случаи, в следствие на предозиране с метотрексат, когато е прилагана интратекално фолиевата киселина.

Калциевият фолинат трябва да бъде прилаган с метотрексат или 5-флуороурацил само под прякото наблюдение на специалисти, с достатъчен опит в химиотерапията.

Лечението с калциев фолинат може да прикрие злокачествената анемия и други анемии, дължащи се на недостиг на витамин B_{12} .

Много цитотоксични медицински продукти – инхибитори на директен или индиректен ДНК синтез – водят до макроцитоза (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). Такава макроцитоза не трябва да бъде лекувана с фолиева киселина.

При пациенти с епилепсия, лекувани с фенобарбитал, фенитоин, примидон и сукцинимиди, съществува риск от нарастване честотата на припадъците, което се дължи на намаляване на плазмените концентрации на антиепилептичните лекарства. В тези случаи, по време на прилагането на калциев фолинат и след прекратяването му, се препоръчва клинично наблюдение, мониториране на плазмените концентрации и адаптиране на лечението с антиепилептици.



Калциев фолинат/5-флуороурацил

Калциевият фолинат може да повиши риска на токсичност на 5-флуороурацил, особено при хора в напреднала възраст или изтощени хора. Най-честите прояви са левкопения, мукозити, стоматити и/или диария, които могат да бъдат ограничавани с дозировката. Когато калциевият фолинат и 5-флуороурацил се прилагат комбинирано, дозата на 5-флуороурацил трябва да бъде намалена.

Комбинираното лечение с калциев фолинат и 5-флуороурацил не трябва да се започва или продължава при пациенти, със симптоми на стомашно чревни нарушения докато симптомите не изчезнат.

Пациенти с диария трябва да бъдат внимателно наблюдавани, докато симптомите не изчезнат напълно, тъй като нейното наличие може да е знак за стомашно чревни нарушения, а рязкото клинично влошаване може да доведе до смъртен случай. Ако се появи диария и/или стоматити, препоръчително е да се намали дозата 5-флуороурацил, докато симптомите изчезнат напълно. Особено предразположени към тези нарушения са хора в напреднала възраст и пациенти с влошено физическо състояние, дължащо се на болестта им. Поради тази причина на тези пациенти трябва да се обръща особено внимание по време на лечението.

За старите хора и пациентите които са претърпели лъчева терапия е препоръчително да започнат лечението с ниски дози 5-флуороурацил.

Калциевият фолинат не трябва да бъде смесван с 5-флуороурацил в една и съща венозна инжекция или в едно и също интравенозно вливане

Нивата на калций трябва да бъдат наблюдавани при пациенти подложени на комбинираната терапия 5-флуороурацил/калциев фолинат и калциевата суплементация трябва да бъде набавена, ако нивата на калций са ниски.

Калциев фолинат/метотрексат

За специфични подробности за редуцирането на нарушения причинени от метотрексат се отнесете към КХП на метотрексат.

Калциевият фолинат не оказва влияние върху нехематологичните токсичности на метотрексата като нефротоксичност породена от метотрексат и/или метаболитно отлагане в бъбреците. Пациенти, при които се забавя ранното отделяне на метотрексат има вероятност да развият обратими бъбречни поражения и всички видове нарушения свързани с метотрексата (виж КХП на метотрексат). Наличието на съществуваща вече или предизвикана от метотрексата бъбречна недостатъчност е потенциално свързано със забавеното отделяне на метотрексат и може да повиши нуждата от по-високи дози или по-продължително прилагане на калциев фолинат.

Продължителното прилагане на високи дози калциев фолинат, може да понижи анти туморната активност на метотрексата, особено в случаите на CNS тумори, където калциевият фолинат се натрупва при няколкократно повторение на курсовете на лечение.

Резистентността към метотрексата като резултат на намалената мембранна пропускливост предполага също резистентност към фолиева киселина, тъй



като двата продукта използват една и съща транспортна система в организма.

Случаите на предозиране с антагонисти на фолиевата киселина, както е метотрексатът, трябва да бъдат третирани като спешни. Когато времевия интервал между приложението на метотрексат и калциев фолиат нараства, ефективността на противодействие на токсичността намалява.

Възможността пациента да прилага други лечения, които да си взаимодействат с метотрексатът (лечение, което пречи на отстраняването на метотрексатът или води до свързване с албумина) трябва винаги да бъде вземана предвид когато са наблюдавани аномалии или токсичност.

Лекарствени и други взаимодействия

Когато калциевият фолиат е приеман едновременно с антагонисти на фолиевата киселина (котримоксазол, пириметамин) ефикасността на фолиевата киселина или намалява или напълно се неутрализира.

Калциевият фолиат може да намали действието на антнелиптиците (фенобарбитал, примидон, фенитоин, и сукцинимиди), в следствие на което могат да зачестят епилептичните припадъци (наблюдава се намаляване на плазмените нива на антиконвулсни лекарства, тъй като се повишава чернодробния метаболизъм) (виж точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Бременност и кърмене

Бременност:

Не са проведени достатъчно на брой и добре контролирани клинични проучвания върху бременни или кърмещи пациентки. Не е проучвана и токсичността на калциевия фолиат върху фертилитета при животни. Няма показания фолиевата киселина да предизвиква токсични ефекти, ако се прилага по време на бременност. По време на бременността, метотрексатът може да бъде прилаган само ако е строго показано, като ползите за майката от приемането на лекарството трябва да бъдат съобразени с опасността за увреждане на плода. Ако въпреки всичко се назначи лечение по време на бременност и кърмене, няма ограничения що се отнася до прилагането на калциев фолиат за намаляване токсичността или неутрализиране ефектите на метотрексатът.

Прилагането на 5-флуороурацил в повечето случаи е противопоказно по време на бременност и кърмене; това се отнася също и до комбинираното прилагане на калциев фолиат и 5-флуороурацил.

Моля прочетете КХП на метотрексат, други антагонисти на фолиевата киселина и медицински продукти съдържащи 5-флуороурацил.

Кърмене:

Не е известно дали калциевият фолиат се отделя в кърмата. Калциевият фолиат може да се прилага по време на кърмене, когато това е съобразено с терапевтичните показания.

Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

Нежелани реакции

В двете терапевтични показания:

Нарушения на имунната система



Много редки (<0,01%) алергични реакции, включително анафилактични реакции и уртикария

Психични нарушения

Редки (0,01 – 0,1%): безсъние, възбуда и депресии, когато се прилагат високи дози

Стомашно чревни нарушения

Рядко (0,01 – 0,1%): когато се прилагат високи дози

Нарушения на нервната система

Редки (0,01 – 0,1%): повишаване на честотата на пристъпите при епилептици (виж точка 4.5)

Много редки (0,01 – 0,1%)- наблюдава се покачване на температурата след инжектиране на разтвор на калциев фолинат.

Комбинирана терапия с 5-флуороурацил:

Най-общо безопасния профил зависи от режима на прилагане на 5-флуороурацил поради увеличението на причинените от 5-флуороурацил увреждания:

Месечен режим:

Стомашно чревни нарушения

Много чести (>10%): (тежко) мукозална токсичност

Няма увеличение на други от причиняваните от 5-флуороурацил токсичности.

Седмичен режим:

Стомашно чревни нарушения

Много чести (>10%): диария с висока степен на токсичност и дехидратация, в резултат на което може да се стигне до постъпване в болница или дори до смърт.

Предозиране

Няма данни за последствия при пациенти, които са приели значително количество калциев фолинат над предписаната доза. Все пак високото количество калциев фолинат, може да неутрализира ефекта от химиотерапията с антагонистите на фолиевата киселина.

В случай на предозиране при комбинация на 5-флуороурацил и калциев фолинат трябва да се спазват инструкциите за предозиране с 5-флуороурацил.

5. Фармакологични свойства

Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Детоксикиращи агенти за антинеопластично лечение.

АТС код: V03AF03

Калциевият фолинат е калциева сол на 5-формил тетраhydroфолиевата киселина. Той е активен метаболит на фолиевата киселина и на основните коензими необходими за киселинен синтез в ядрото на клетката при цитотоксичната терапия.

Калциевият фолинат често се използва за намаляване на токсичността и за неутрализиране действието на антагонистите на фолиевата киселина,



какъвто е метотрексата. Калциевият фолинат и антагонистите на фолиевата киселина поделят един и същ клетъчен мембранен преносител. Калциевият фолинат предпазва клетките от ефектите на антагонистите на фолиевата киселина чрез насищане на редуцирано фолатно депо. Калциевият фолинат служи като нередуциран източник на тетрахидрофолата и може да премине през блокажа на фолатните антагонисти и да послужи като източник за различните коензимни фактори на фолиевата киселина.

Калциевият фолинат, често се използва в биохимическата модулация на флуоропиридин (5-Fluorouracil) с цел усилване на цитотоксичната активност на 5-Fluorouracil. 5-Fluorouracil блокира тимидилатсинтетазата, ключов ензим участващ в биосинтезата на пиримидини, като по този начин се инхибира синтезата на ДНК. Калциевият фолинат усилва блокирането на тимидилатсинтетазата, чрез повишаване на вътреклетъчното съдържание на фолинова киселина, като по този начин стабилизира 5-флуороурацил-тимидилатсинтетазния комплекс и повишава активността.

В заключение, калциевият фолинат може да бъде прилаган интравенозно за профилактика и лечение на недостиг на фолати, когато този недостиг не може да бъде предотвратен или коригиран посредством перорално приложение на фолиева киселина. Такъв е може би случаят на общо парентерално хранене и тежки малабсорбционни нарушения, а също и при лечение на мегалобластна анемия дължаща се на недостиг на фолиева киселина, когато пероралното приложение е невъзможно.

Фармакокинетика

Абсорбция

След интрамускулно приложение на воден разтвор, системната наличност в организма е подобна на тази при интравенозно приложение, но се достигат по-ниски пикови серумни нива (C_{max}).

Метаболизъм

Калциевият фолинат е рацемат, като L-формата (L-5-формилтетрахидрофолат, L-5-формил-ТНФ) е активния енантиомер. Основният метаболитен продукт на фолиевата киселина е 5-метилтетрахидрофолиевата киселина (5-формил-ТНФ), която преимуществено се синтезира в черния дроб и чревната лигавица.

Разпределение

Обемът на разпределение на фолиевата киселина не е известен.

Пиковите серумни на D/L-5-formyl-tetrahydrofolic acid, folinic acid се достигат след 10 минутно интравенозно приложение. АУС за L-5-формил-ТНФ и 5-метил-ТНФ са били $28,4 \pm 3,5$ mg.min/L и 129 ± 112 mg.min/L след прилагане на доза от 25 mg. Неактивният D-изомер присъства в по-високи концентрации, отколкото L-5-формилтетрахидрофолат.

Елиминиране

Времето на полуживот е 32 - 35 минути за активната L-форма и съответно 352 - 485 минути за неактивната D-форма.



Общият терминален полуживот на активния метаболит е около 6 часа (след интравенозно и интрамускулно приложение).

Екскреция

80 - 90% се отделя с урината (5- и 10-формилтетрахидрофолат неактивни метаболити), а 5-8% се отделя с фекалиите.

Предклинични данни за безопасност

Няма предклинични данни считани важни за клиничната безопасност освен данните, включени в другите раздели на кратката характеристика на продукта.

6. Фармацевтични данни

Списък на помощните вещества

Trometamol, hydrochloric acid 36%, water for injections

Несъвместимости

Има данни за несъвместимост между инжеционните форми на калциев фолинат и инжеционните форми на дроперидол, 5-флуороурацил, фоскарнет и метотрексат.

Дроперидол

1. Дроперидол 1,25 mg/0,5 ml с калциев фолинат 5 mg/0,5 ml: незабавно утаяване при прякото смесване в една спринцовка за 5 минути при 25°C последвано от 8 минутно центрифугиране.

2. Дроперидол 2, 5 mg/0,5 ml с калциев фолинат 10 mg/0,5 ml: незабавно утаяване когато лекарството се инжектира последователно в Y-система без промиване на Y-мястото между инжекциите.

5-флуороурацил

Калциевият фолинат не трябва да бъде смесван в една и съща инфузия с 5-флуороурацил, защото може да се образува утайка. 5-флуороурацил 50 mg/ml с калциев фолинат 20 mg/ml, с или без 5% декстроза във вода, е доказано несъвместим когато е смесван в различни количества и е съхраняван при температура 4°C, 23°C или 32°C в опаковки от поливинилхлорид.

Фоскарнет

Когато се смесва 24 mg/ml фоскарнет с 20 mg/ml калциев фолинат е наблюдавано образуване на жълто помътняване на разтвора.

Срок на годност

2 години

Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура от 2°C до 8°C (в хладилник).

Флаконът трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка. Да се пази от светлина.

Данни за опаковката

Кафяви флакони (от I хидролитичен клас) с хлоробутилови гумени запушалки обкатени с алуминиева капачка.

Опаковки от:

1 флакон от 10 ml съдържащ 100 mg folinic acid.

1 флакон от 20 ml съдържащ 200 mg folinic acid.



1 флакон от 50 ml съдържащ 500 mg folinic acid.
1 флакон от 100 ml съдържащ 1000 mg folinic acid

Указания за употреба

Преди употреба разтворът на калциевия фолинат трябва да бъде проучен визуално. Инжекционният разтвор трябва да е чист, с жълтеникав цвят. Ако е помътнял или се забелязва наличието на частици в него, той трябва да бъде изхвърлен.

Инжекционният разтвор на калциев фолинат е предназначен само за еднократна употреба. Всяка неизползвана част от разтвора трябва да се унищожи в съответствие със съществуващите наредби.

7. **Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия
Tel: +49 6101 603-0
Fax: +49 6101 603-259
8. **Регистрационен номер**
20020550
9. **Дата на разрешаване на употреба на лекарствения продукт**
4 Юли 2002 г.
10. **Дата на актуализация на текста**
Септември 2004 г.

