

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****IMMUNATE 1000 IU**

Powder and solvent for solution for injection

ИМУНЕЙТ 1000 IU

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарственото вещество е: човешки коагулационен фактор VIII (*human coagulation factor VIII*).

ИМУНЕЙТ 1000 IU се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор, съдържащ в 1 флакон 1000 IU човешки коагулационен фактор VIII¹ и 500 IU получен от човешка плазма фактор на von Willebrand² (VWF:Rco).

След разтваряне с 10 ml вода за инжекции, лекарственият продукт съдържа приблизително 100 IU/ml човешки коагулационен фактор VIII и 50 IU получен от човешка плазма фактор на von Willebrand.

Силата на фактор VIII (IU) е определена посредством хроматогенен анализ съгласно Ph. Eur. Специфичната активност на ИМУНЕЙТ е 70 ± 30 IU FVIII/mg протеин³. Функционалността на vWF (IU) е определена чрез ристоцетин кофактор теста (vWF:Rco).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Лечение и профилактика на кръвоизливи, причинени от вроден (хемофилия А) или придобит дефицит на фактор VIII.

Болест на фон Вилебранд с дефицит на фактор VIII.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под строгото наблюдение на лекар специалист в лечението на хемофилия.

Дозировка при Хемофилия А

Дозировката и продължителността на заместителната терапия зависят от степента на дефицита на фактор VIII, локализацията и тежестта на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента.

Броят единици на фактор VIII, които трябва да се приложат, се изразяват в международни единици (IU), които са определени спрямо актуален стандарт на СЗО за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в проценти (по отношение на нормалната човешка - плазма) или в международни единици IU (по отношение на Международния Стандарт за концентрати, съдържащи Фактор VIII).

¹ Активността на фактор VIII е определена спрямо международен стандарт на СЗО за концентрати, съдържащи фактор VIII.

² Ристоцетин кофактор функционалността на човешки фактор на von Willebrand е определена спрямо международен стандарт на СЗО за фактор VIII и фактор на von Willebrand в плазма.

³ Без стабилизатор (албумин); Максималната специфична активност е 1.3 съответно на фактор VIII активността при фактор-антиген на von Willebrand е 100 IU фактор VIII за mg протеин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-2315-6, 18.06.08г.
Одобрено:	5/11.06.2008



Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в 1 ml нормална човешка плазма.

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII, както е представено по-долу, се основава на емпиричните данни, че 1 IU фактор VIII на kg телесно тегло повишава активността на фактор VIII в плазмата с 2% от нормалната му плазмена активност.

Необходимата доза се определя като се използва следната формула:

$$\text{Необходими единици} = \text{телесно тегло (kg)} \times \text{желано повишаване на фактор VIII (\%)} \times 0,5$$

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност във всеки отделен случай.

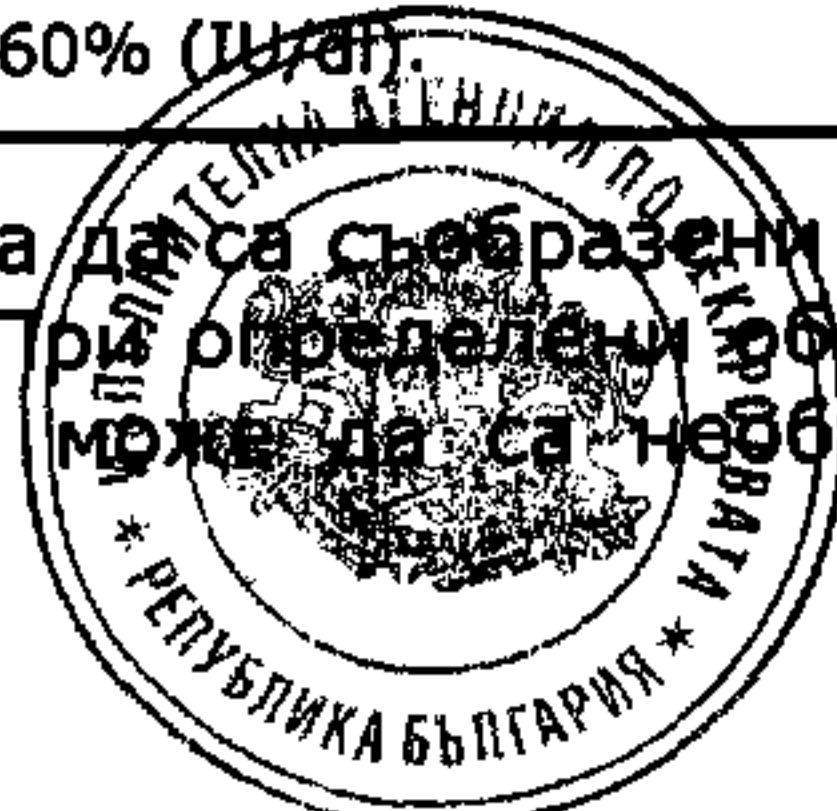
Кръвоизливи и хирургически операции

При следните видове кръвоизливи, представени в таблицата по-долу, активността на фактор VIII не трябва да е по-ниска от определените нива на активност за съответния период.

Следната таблица може да бъде използвана като препоръчителна за определяне на дозировката при кръвоизливи и хирургически операции:

Вид на кръвоизлива / Тип хирургическа операция	Необходимо ниво на фактор VIII (% от нормата) (IU/dl)	Честота на приложение (часове) / Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Начална хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Прилага се на всеки 12 до 24 часа. Най-малко в продължение на 1 ден - докато кръвоизливът бъде овладян (показател е болката) или се постигне адекватно заздравяване на раната.
Голям кръвоизлив в става, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Инфузиите се прилагат на всеки 12- 24 часа в продължение на 3-4 дни или повече, докато болката и острите симптоми бъдат овладени.
Животозастрашаващи кръвоизливи	60 - 100	Инфузиите се повтарят на всеки 8 до 24 часа до овладяване на животозастрашаващото състояние.
Хирургически операции <i>Малки</i> включ. зъбна екстракция	30 - 60	Прилага се на всеки 12 часа, в продължение най-малко на 1 ден, докато се постигне адекватно заздравяване на раната.
<i>Големи</i>	80 - 100 (пред- и следоперативно)	Инфузиите се повтарят на всеки 8-24 часа до адекватно заздравяване на раната, след което се прилага допълнително лечение за най-малко още 7 дни с цел поддържане активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl).

Количеството и честотата на приложение трябва да се съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.



По време на лечението се препоръчва да бъдат мониторираны нивата на фактор VIII, за да се контролира прилаганата доза, както и честотата на инфузиите. При големи хирургически интервенции е необходимо прецизно мониториране на заместителната терапия чрез кръвосъсирващ анализ (плазмената активност на фактор VIII). Отговорите към фактор VIII на отделните пациенти могат да варират, като на практика се постигат различни нива на *in vivo* възстановяване и се наблюдава различно време на полуживот. Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при деца под 6-годишна възраст, които имат ограничена експозиция към продукти на фактор VIII, тъй като няма достатъчно клинични данни за тази група пациенти.

Профилактично поддържащо лечение

За профилактично поддържащо лечение срещу кръвоизливи при пациенти с тежка хемофилия А, обичайните дози са 20 до 40 IU фактор VIII/kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали на приложение или по-високи дози.

Хемофилии, при които има инхибитор на фактор VIII

Пациентите-хемофилии трябва да се мониторират за образуване на инхибитори на фактор VIII. Ако не се постигат очакваните плазмени нива на фактор VIII или кръвоизливът не може да бъде овладян с подходяща доза, трябва да се предприеме изследване за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи инхибиторни нива, терапията с фактор VIII може да не е ефективна и трябва да се разгледат други терапевтични възможности. Такава терапия трябва да бъде предписвана само от лекари специалисти в лечението на пациенти-хемофилии.

Вижте също т. 4.4.

Болест на фон Вилебранд с дефицит на фактор VIII

ИМУНЕЙТ е показан за заместителна терапия с фактор VIII при пациенти с болест на фон Вилебранд, при които активността на фактор VIII е понижена. Заместителната терапия с ИМУНЕЙТ за овладяване на кръвоизливи, както и за профилактика на кръвоизливи, свързани с хирургически операции, трябва да бъде съобразена с препоръките за лечение на хемофилия А.

Начин на приложение

Продуктът се разтваря, както е описано в т. 6.6. ИМУНЕЙТ се прилага бавно интравенозно. Препоръчва се скоростта на приложение да не е по-висока от 2 ml/min.

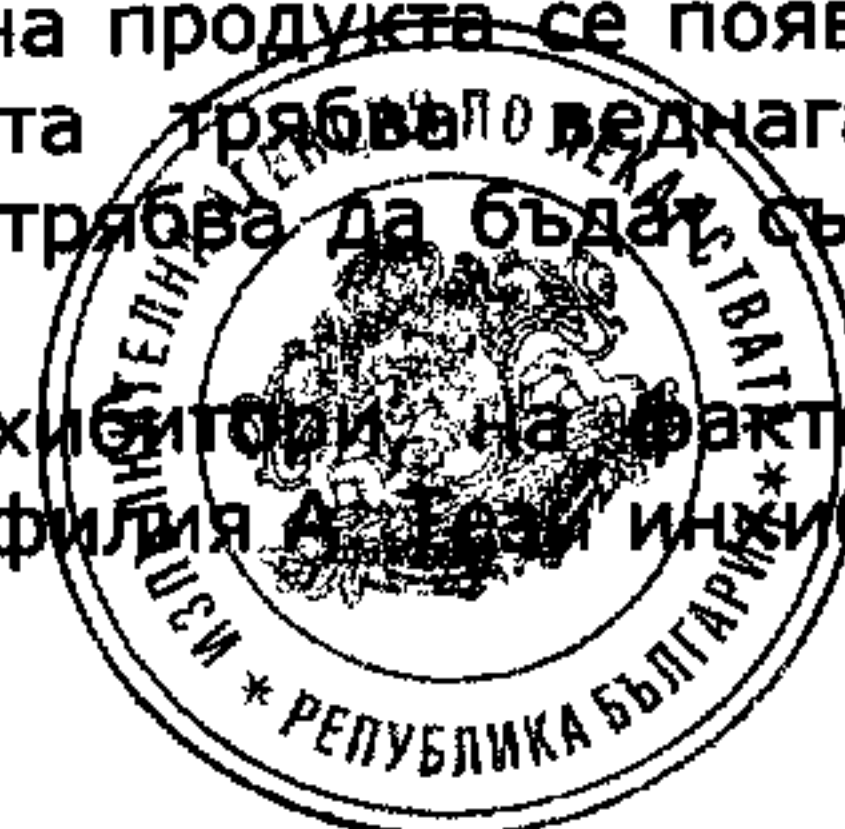
4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки и при употреба

Както при всички протеинови продукти за интравенозно приложение са възможни реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. Пациентът трябва да бъде информиран за възможните ранни симптоми на реакции на свръхчувствителност като: обрив, генерализирана уртикария, чувство за стягане на гърдния кош, хрипове, хипотензия, която може да премине в алергичен шок. Ако по време на приложението на продукта се появят някои от изброените симптоми инжекцията/инфузията трябва веднага да се прекрати. В случай на шок, спешните действия трябва да бъдат съобразени със съвременните препоръки за лечение на шок.

Образуването на неутрализиращи антитела, инхибитори на фактор VIII е известно усложнение в лечението на лица с хемофилия А. За инхибитори са



обикновено IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в модифицирани Бетезда единици (BU) за ml плазма. Рискът от образуване на антитела съответства на честотата на приложение на анти-хемофилния фактор VIII, като този риск е най-висок по време на първите 20 дни от приложението. В редки случаи инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни от приложението. Пациентите, лекувани с човешки коагулационен фактор VIII трябва внимателно да бъдат мониторирани за образуване на инхибиторни антитела чрез подходящо клинично наблюдение и лабораторно изследване.

Вижте също т. 4.8

Тъй като съдържанието на натрий в максималната дневна доза може да превиши 200 mg, то трябва да се има предвид при пациенти които спазват бедна на сол диета.

Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при деца под 6-годишна възраст, които имат ограничена експозиция към продукти на фактор VIII, тъй като няма достатъчно клинични данни за тази група пациенти.

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции от използването на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбиране на донорите, скрининг на индивидуалните дарявания и плазмените пулове за специфични маркери на инфекцията, както и прилагане на ефективни производствени мерки за дезактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекциозни причинители не може да бъде изключена напълно. Това важи и за неизвестни или нови вируси или други причинители.

Предприетите мерки се смятат за ефективни за обвитите вируси HIV, HBV и HCV и за необвита вирус HAV. Те имат ограничена ефективност при необвити вируси, такива като parvovirus B19. Parvovirus B19 може да причини сериозна инфекция при бременни жени (увреждане на плода), както и при лица с имунодефицитни състояния или повишено образуване на червени кръвни клетки (напр. хемолитична анемия).

Препоръчва се подходяща имунизация (хепатит А и В) при пациенти, лекувани с плазмени концентрати на анти тромбин.

Строго препоръчително е всеки път, когато ИМУНЕЙТ се прилага на пациент, да се записват името и партидният номер на продукта за да поддържа връзката между пациента и партидният номер на продукта.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

До сега не са известни взаимодействия на човешки коагулационен фактор VIII с други лекарствени продукти.

4.6. Бременност и кърмене

Не са провеждани експериментални проучвания за влиянието на фактор VIII върху репродуктивната способност при животни. Поради редките случаи на хемофилия А у жени, няма достатъчно данни за употребата на фактор VIII по време на бременност. Следователно ИМУНЕЙТ трябва да се прилага по време на бременност и кърмене само, когато е строго показан.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Възможни нежелани лекарствени реакции към продукти, съдържащи фактор VIII, получени от човешка плазма:



Свръхчувствителност или алергични реакции, които могат да включват ангиоедем, парене и болка на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гръдния кош, изтръпване на крайници, повръщане и хрипове. В някои случаи те могат да прогресират до тежка анафилаксия (включваща шок). Пациентите трябва да бъдат уведомени, че при поява на такива симптоми трябва незабавно да се свържат с лекаря си (вж. т. 4.4.)

В редки случаи е наблюдавано повишаване на телесната температура.

Пациентите с хемофилия А е възможно да образуват неутрализиращи антитела (инхибитори) на фактор VIII. Ако такива инхибитори се установят, състоянието ще се прояви с недостатъчен клиничен отговор към приложения концентрат на фактор VIII. В тези случаи се препоръчва да се установи контакт със специализиран център за лечение на хемофилии.

След приложение на големи дози от продукта, съществува риск от появата на хемолиза при пациенти с кръвни групи А, В и АВ.

За предпазване от трансмисивни инфекции виж т.4.4.

Нежелани лекарствени реакции, докладвани от клинични изпитвания и пост-маркетингови проучвания за ИМУНЕЙТ:

Честотата е оценявана при използване на следните критерии:

много чести (>1/10), чести (>1/100, ≤1/10), нечести (>1/1 000, ≤1/100), редки (>1/10 000, ≤1/1 000) и много редки (≤1/10 000).

Клинични изпитвания

Степента на проява на следните нежелани лекарствени реакции е нечести (>1/1 000, ≤1/100)

Нарушения на имунната система

Свръхчувствителност

Пост-маркетингови проучвания

Има съобщения за следните нежелани лекарствени реакции - много редки (≤1/10 000):

Нарушения на кръвта и лимфната система

- Коагулопатия
- Инхибитори на фактор VIII

Нарушения на имунната система

- Свръхчувствителност

Нарушения на нервната система

- Замаяност
- Главоболие

Нарушения на очите

- Конюнктивит

Сърдечни нарушения

- Сърцебиене

Съдови нарушения

- хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Кашлица
- Диспнея

Стомашно-чревни нарушения

- Повръщане



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Еритема
- Екзантема
- Невродермит
- Пруритус
- Обрив
- Еритематозен обрив
- Папуларен обрив
- Уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Втрисане
- Реакция на мястото на приложение
- Болка
- Пирексия

4.9.Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1. Фармкодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII в комбинация с фактор на von Willebrand. АТС код: B02BD06.

Комплексът фактор VIII / фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand) с различни физиологични функции.

След инфузионно приложение при болни от хемофилия, фактор VIII се свързва с фактора на von Willebrand в кръвообращението на пациента.

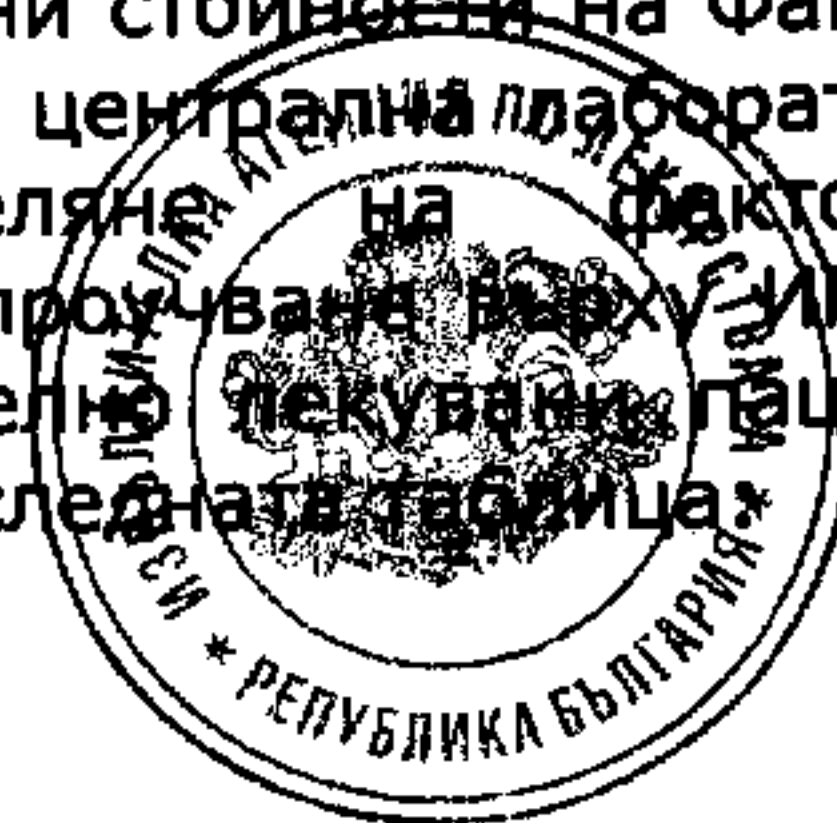
Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X.

Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек. Хемофилия А е свързан с пола, вроден дефект на кръвосъсирването, който се дължи на понижени стойности на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанно или в резултат на удар или хирургическа манипулация. Чрез заместващо лечение се повишават плазмените нива на фактор VIII, като по този начин може временно да се коригира вродения дефицит, както и склонността към кръвоизливи.

Допълнително към неговата функция на предпазен защитен протеин спрямо фактор VIII, факторът на von Willebrand (vWF) медира адхезията на тромбоцитите към мястото на съдовото увреждане, повлиява агрегацията на тромбоцитите и е необходим за заместващо лечение при пациенти с болестта на фон Вилебранд.

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични показатели за ИМУНЕЙТ са определени при пациенти с тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на Фактор VIII \leq 1%). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван хромогенен метод за определяне на фактор VIII. Фармакокинетичните параметри, получени при проучване на ИМУНЕЙТ с прекръстосване на групите, при 18 предварително лекувани пациенти на възраст 12 или повече години, са представени в следната таблица:



Обобщение на фармакокинетичните параметри на ИМУНЕЙТ при 18 пациента с тежка форма на хемофилия А (Доза = 50 IU/kg)

Параметър	Средно	SD	Медианна стойност	90% CI
AUC _{0-∞} (IUxh/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1 до 13,2
C _{max} (IU/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 до 1,0
T _{max} (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 до 0,3
Пределен полуживот (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 до 15,3
Клирънс (ml/h)	283	146	232	199 до 254
Средно време на престой (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 до 17,2
V _{ss} (ml)	4166	2021	3613	2815 до 4034
Коригирана стойност на възстановяване (IU/ml/IU/kg)	0,020	0,006	0,019	0,016 до 0,020

5.3. Предклинични данни за безопасност

Човешкият кръвосъсирващ фактор VIII, съдържащ се в ИМУНЕЙТ е нормална съставка на човешката плазма и действа подобно на ендогенния фактор VIII. Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор: Човешки албумин
Глицин
Натриев хлорид
Натриев цитрат
Лизинов хидрохлорид
Калциев хлорид
Разтворител: Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

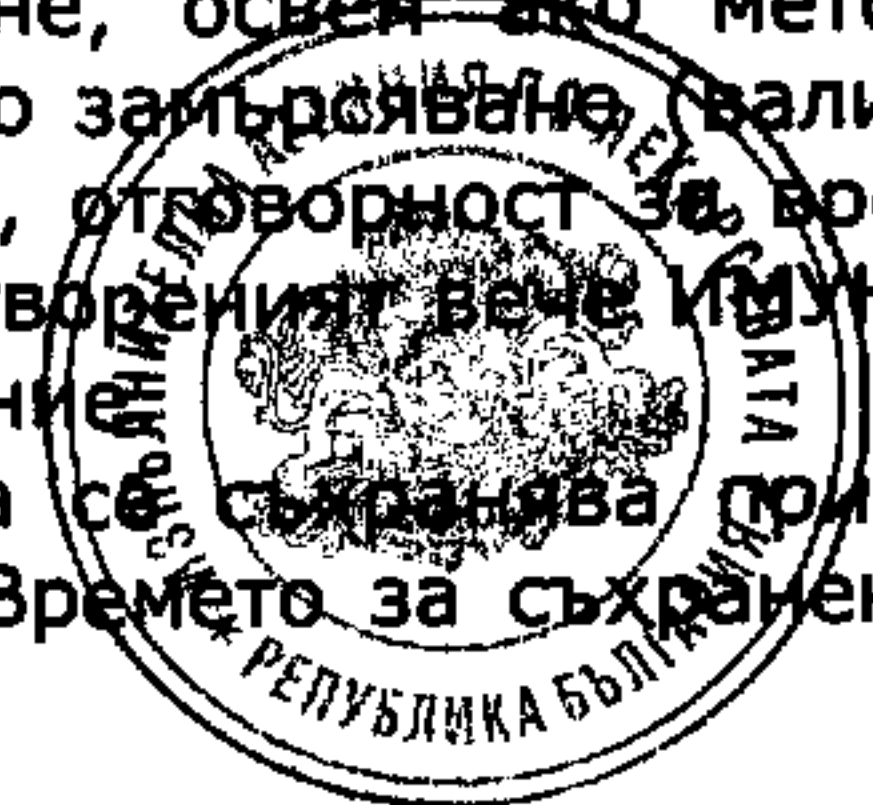
Както и при всеки друг концентрат на кръвосъсирващ фактор, ИМУНЕЙТ не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители, освен включената в комплекта вода за инжекции, тъй като това може да промени ефикасността и безопасността на продукта.

Трябва да се използва само включеният в опаковката набор за инфузия, защото може да настъпят нарушения на лечението като следствие на адсорбцията на фактор VIII по вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3. Срок на годност

ИМУНЕЙТ има срок на годност 2 години.

Доказано е, че химичната и физична стабилност на готовия разтвор ИМУНЕЙТ е 3 часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след разтваряне, освен ако методът за разтваряне не изключва риск от микробиологично замърсяване (валидирани асептични условия). Ако не се използва веднага, отговорност за времето и условията на съхранение носи потребителят. Разтвореният вече ИМУНЕЙТ не трябва да се връща в хладилника за ново съхранение. В посочения срок на годност ИМУНЕЙТ може да се съхранява при стайна температура (под 25°C) за период от 6 месеца. Времето за съхранение при



стайна температура трябва да се отбелязва върху етикета на посоченото за това място. В края на този период продуктът не трябва да се връща в хладилник, но трябва да се използва незабавно или да се унищожи.

6.4. Специални условия на съхранение

ИМУНЕЙТ да се съхранява в хладилник (2°C–8°C)!

Да не се замразява!

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вж. т. 6.3.

6.5. Данни за опаковката

Прахът и разтворителят за инжекционен разтвор се предлагат в стъклени флакони с каучукови запушалки, Ph. Eur. (флаконите с лиофилизирания прах са от II-ри хидролитичен клас стъкло, а тези с разтворителя от I-ви хидролитичен клас).

Всяка опаковка съдържа:

- 1 флакон ИМУНЕЙТ 1000 IU
- 1 флакон с вода за инжекции (10 ml)
- 1 трансферен/филтриращ комплект
- 1 спринцовка за еднократна употреба (10 ml)
- 1 една игла за еднократна употреба
- 1 система с крилца за еднократна употреба

Големина на опаковката: 1 x 1000 IU

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

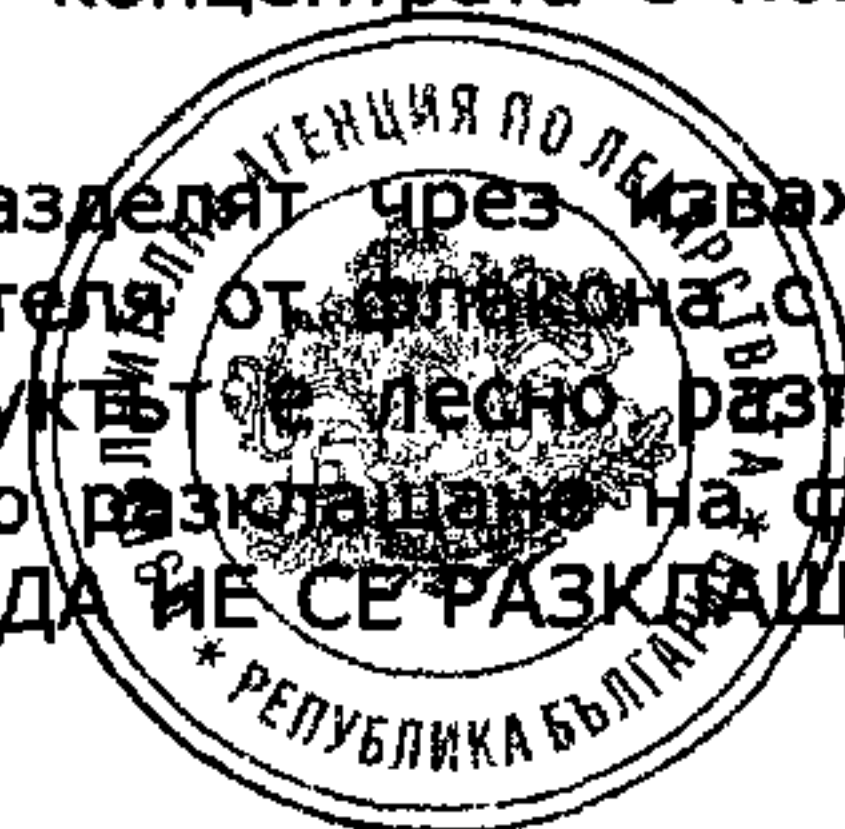
ИМУНЕЙТ трябва да се разтваря непосредствено преди употреба. Готовият разтвор трябва да се използва, колкото е възможно по-бързо (продуктът не съдържа консерванти). Разтвори, които са мътни или съдържат утайка, не трябва да се използват.

Препоръчва се общия венозен път да се промие с физиологичен разтвор преди и след инфузията на ИМУНЕЙТ.

Разтваряне на лиофилизирания прах:

Да се спазват строго правилата за работа при асептични условия!

1. Затвореният флакон с разтворителя (Sterilised Water for Injections) се затопля на стайна температура (максимално до 37°C).
2. Защитните капачки на флакона с продукта и този с разтворителя се отстраняват (фиг. А) и двете каучукови запушалки се дезинфекцират.
3. Грапавият край на трансферното устройство се поставя и притиска върху флакона с разтворителя (фиг. В).
4. Защитното капаче от другия край на трансферното устройство се отстранява, като се внимава да не докосне вече откритата стерилна повърхност на трансферната игла.
5. Трансферното устройство заедно с флакона с разтворителя се обръщат над флакона с концентрата и свободният край на трансферната игла се вкарва през каучуковата запушалка на флакона с концентрата (фиг. С). Разтворителят ще бъде изтеглен във флакона с концентрата с помощта на създалия се вакуум.
6. След около 1 минута двата флакона се разделят чрез изваждане на трансферното устройство с флакона с разтворителя от флакона с праха за инжекционен разтвор (фиг. D). Тъй като продуктът е лесно разтворим, е необходимо, ако изобщо се налага, съвсем леко разклащане на флакона с концентрата, за да се получи пълно разтваряне. **ДА НЕ СЕ РАЗКЛАЩА СИЛНО**



И ДА НЕ СЕ ОБРЪЩА ФЛАКОНЪТ С ПРОДУКТА, ДОКАТО СЪДЪРЖАНИЕТО НЕ Е ГОТОВО ЗА ИЗТЕГЛЯНЕ!

7. Преди приложение ИМУНЕЙТ, подобно на всички продукти за парентерално приложение, трябва да бъде проверен визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Дори при стриктно спазване на инструкциите за разтваряне, понякога е възможно да се установят малки, неразтворени частици. С помощта на съдържащия се в опаковката наконечник с филтър тези частици могат да бъдат отстранени. Последното не променя концентрацията на активното вещество, означена върху опаковката.

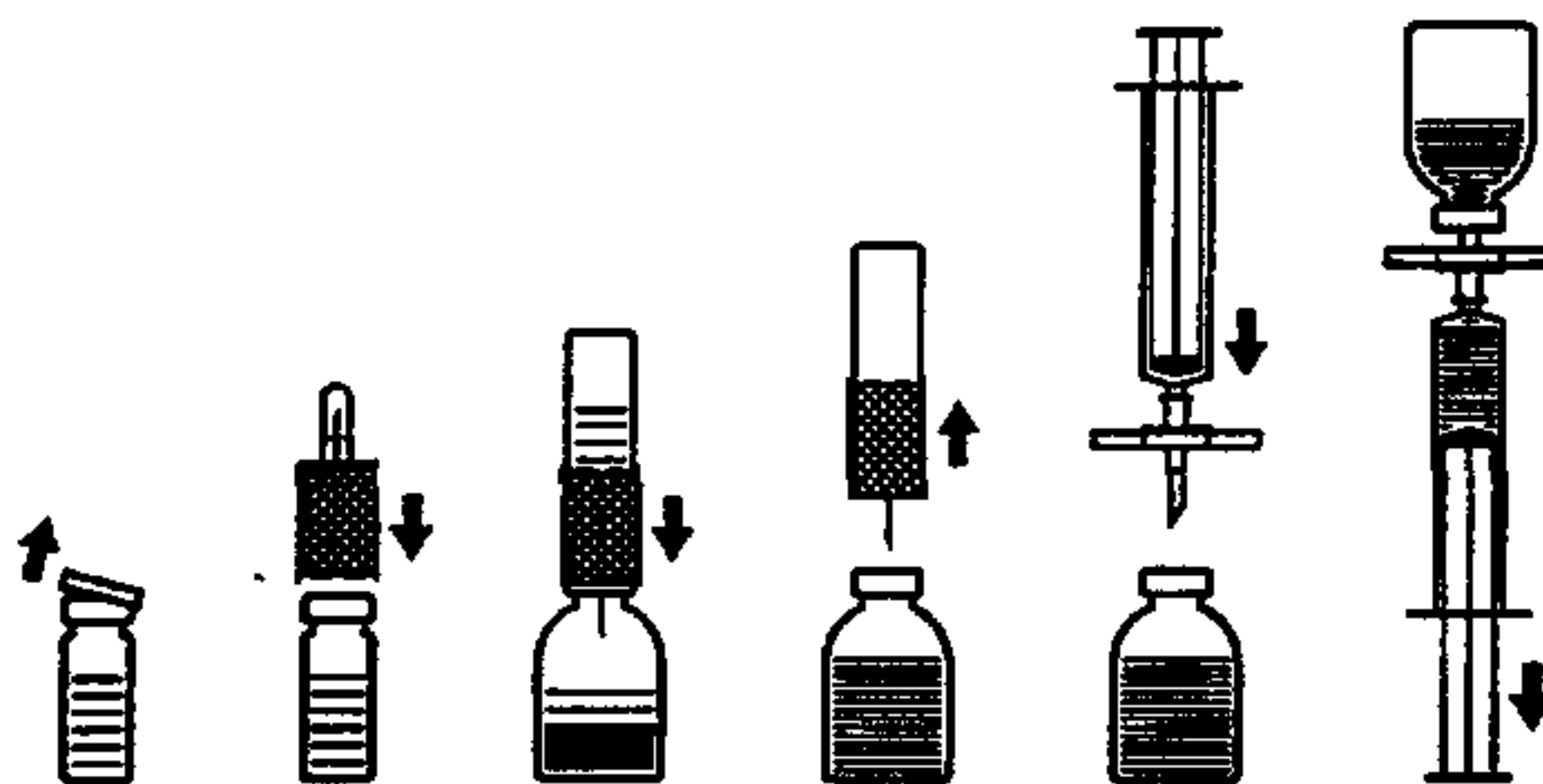
Приложение:

Да се спазват строго правилата за работа при асептични условия!

1. За да се избегне отделянето на частици от каучуковата запушалка (риск от микроемболизъм) готовият вече разтвор трябва да бъде изтеглен, като се използва намиращия се в набора наконечник с филтър. Наконечникът се поставя върху спринцовката за еднократна употреба от набора и се вкарва през каучуковата запушалка на флакона с концентрата (фиг.Е)

2. Спринцовката се отделя за момент от наконечника с филтъра. Това позволява да навлезе въздух във флакона с концентрата и, ако има образувани въздушни мехурчета, те да изчезнат. След това спринцовката се поставя обратно върху наконечника и разтворът се изтегля в нея (фиг. F)

3. Спринцовката се отделя от наконечника с филтъра и разтворът се прилага бавно интравенозно (максимална скорост на приложение: 2ml/min) с помощта на съдържащата се в набора система с крилца за еднократна употреба (или включената игла за еднократна употреба).



Фиг. А Фиг. В Фиг. С Фиг. D Фиг. Е Фиг. F

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BAKTER AG

Industriestraße 67

A -1221 Vienna, Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9800105

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17.04.1998 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2007 г.

