

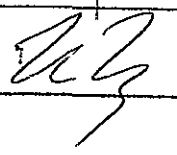
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simulect 20 mg прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 20 mg basiliximab.
Един ml от приготвения разтвор съдържа 4 mg basiliximab.
За помощните вещества, вж. точка 6.1.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗБАТА	
Приложение към разрешение за употреба № 13(89)25-03.06.г.	
Лр. № 6117-05-2005 СИМУЛЕКТ-В	

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор.
Бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Simulect е показан за профилактика на остро отхвърляне на орган при *de novo* алогенна бъбречна трансплантация при възрастни пациенти и деца (вж. точка 4.2). Предназначен е за едновременна употреба при имunosупресивна терапия с микроемулсионен ciclosporin и кортикостероиди при пациенти с панел-реактивни антитела по-малко от 80%, или в троен поддържащ режим на имunosупресивна терапия, включващ микроемулсионен ciclosporin, кортикостероиди и azathioprine или mycophenolate mofetil.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Simulect трябва да се предписва само от специалист с опит в употребата на имunosупресивна терапия след органна трансплантация. Simulect трябва да бъде прилаган под ръководството на квалифициран медицински персонал.

Simulect се употребява едновременно с имunosупресивна терапия с микроемулсионен ciclosporin и кортикостероиди. Може да бъде използван троен имunosупресивен режим с микроемулсионен ciclosporin и кортикостероиди, включващ и azathioprine или mycophenolate mofetil.

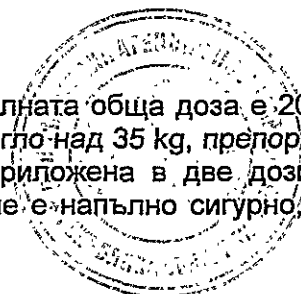
Препоръчителна дозировка

Възрастни

Стандартната обща доза е 40 mg, приложена в две дози от по 20 mg всяка. Първата доза от 20 mg трябва да бъде приложена в интервала от 2 часа преди трансплантацията. Simulect не трябва да бъде прилаган освен ако не е напълно сигурно, че пациентът ще получи присадката и съпътстващата имunosупресия. Втората доза от 20 mg трябва да бъде приложена 4 дни след трансплантацията. Втората доза на трябва да бъде прилагана, ако настъпят тежки реакции на свръхчувствителност спрямо Simulect или загуба на присадката (вж. точка 4.4).

Деца и подрастващи (1-17 години)

При деца с телесно тегло под 35 kg, препоръчителната обща доза е 20 mg, приложена в две дози от по 10 mg всяка. При деца с телесно тегло над 35 kg, препоръчителната доза е дозата за възрастни, т.е. обща доза от 40 mg, приложена в две дози от 20 mg всяка. Simulect не трябва да бъде прилаган освен ако не е напълно сигурно, че пациентът ще



получи присадката и съпътстващата имunosупресия. Първата доза трябва да бъде приложена в интервала от 2 часа преди трансплантация. Втората доза трябва да бъде приложена 4 дни след трансплантацията. Втората доза на трябва да бъде прилагана, ако настъпят постоперативни усложнения като загуба на присадката. (вж. точка 4.4).

Употреба при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години)

Данните за употреба на Simulect при пациенти в напреднала възраст са ограничени, но няма доказателства, че при пациентите в напреднала възраст се налага употребата на дози, различни от тези при останалите възрастни пациенти.

Начин на приложение

Разтвореният Simulect може да бъде приложен под формата на интравенозна болус инжекция или като интравенозна инфузия за период от 20-30 минути.

За информация относно разтварянето на Simulect, вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Simulect е противопоказан по време на бременност и лактация.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Пациентите, които получават Simulect, трябва да бъдат лекувани в заведения, снабдени и оборудвани с подходящи лабораторни и помощни медицински средства, включително лекарствени средства за лечение на тежки реакции на свръхчувствителност.

Тежки, остро настъпили (по-малко от 24 часа) реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при началното приложение на Simulect и при повторното приложение на последващия курс на терапия. Те включват анафилактичен тип реакции като уртикария, сърбеж, кихане, хипотония, тахикардия, диспнея, бронхоспазм, белодробен оток и дихателна недостатъчност. Има редки съобщения за подобни реакции при пациенти, които получават Simulect ($<1/1\ 000$ пациента). Ако настъпят тежки реакции на свръхчувствителност, лечението със Simulect трябва да бъде трайно прекратено и не трябва да се прилагат допълнителни дози. Трябва да се вземат предпазни мерки, когато пациенти, които са получавали Simulect, са подложени на последващ курс терапия с това лекарствено средство.

Има все повече доказателства за това, че една подгрупа от пациентите е изложена на повишен риск от развитие на реакции на свръхчувствителност. Това са пациенти, при които след начално приложение на Simulect, съпътстващата имunosупресия е прекратена предварително поради например несъстояла се трансплантация или ранна загуба на присадката. Остри реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при повторно прилагане на Simulect за последваща трансплантация при някои от тези пациенти.

Пациентите на имunosупресивна терапия след трансплантация, са с повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания (ЛПЗ) и опортюнистични инфекции. Макар че Simulect е имunosупресивно лекарствено средство, до този момент не са наблюдавани повишаване на честотата на ЛПЗ или опортюнистичните инфекции при пациенти, лекувани със Simulect. При проведенения пулов анализ на проучванията с продължителност пет години, не са установени разлики в честотата на злокачествените заболявания и ЛПЗ между Simulect и плацебо (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Не се очакват метаболитни лекарствени взаимодействия, тъй като Simulect е имуноглобулин.

При клинични проучвания в допълнение към микроемулсионен ciclosporin, стероиди, azathioprine и mycophenolate mofetil при органична трансплантация рутинно се използват и други съпътстващи лекарствени средства без да се наблюдава нарастване на честотата на нежеланите реакции. Такива допълнителни лекарствени средства са системните антивирусни, антибактериални и антимикотични препарати, аналгетиците, антихипертензивните лекарствени средства като бета-блокери или блокери на калциевите канали и диуретиците.

Отговорите с образуване на човешките противомиши антитела (HAMA) се съобщават в клинично проучване на 172 пациента, лекувани със Simulect, без да имат предиктивна стойност за клиничната толерантност. Честотата е била 2/138 при пациентите, които не са били изложени на въздействието на muromonab-CD3, и 4/34 при пациентите, които са получили едновременно с това и muromonab-CD3. Употребата на Simulect не изключва последваща терапия с лекарствени средства, представляващи миши антилимфоцитни антитела.

В оригиналните проучвания от фаза 3 по време на първите 3 месеца след трансплантацията, 14% от пациентите в групата на Simulect и 27% от пациентите в плацебо групата са имали остър епизод на отхвърляне, лекуван с антитела (ОКТ 3 или ATG/ALG), без увеличаване на нежеланите реакции или инфекциите в групата на Simulect в сравнение с плацебо групата.

Три клинични проучвания изследват употребата на Simulect в комбинация с троен терапевтичен режим, включващ azathioprine или mycophenolate mofetil. Общият клирънс на Simulect е намален със средно 22%, когато към терапевтичния режим, съставен от микроемулсионен ciclosporin и кортикостероиди, е добавен azathioprine. Общият клирънс на Simulect е намален със средно 51%, когато към терапевтичния режим, съставен от микроемулсионен ciclosporin и кортикостероиди, е добавен mycophenolate mofetil. Употребата на Simulect в тройния терапевтичен режим, включващ azathioprine или mycophenolate mofetil не увеличава нежеланите реакции или инфекциите в групата на Simulect в сравнение с плацебо групата (вж. точка 4.8).

4.6 Бременност и кърмене

Simulect е противопоказан (вж. точка 4.3) по време на бременност и лактация. Basiliximab има потенциално опасни фармакологични ефекти по отношение на протичането на бременността и бозаещото новородено, което е изложено на въздействието на basiliximab в майчината кърма. Това предупреждение се основава на имunosупресивното действие на basiliximab. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на (до 16 седмици след) лечението.

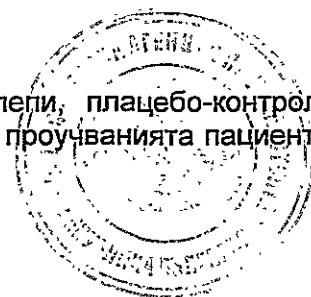
Няма налични данни от хора или животни относно екскрецията на basiliximab в кърмата. Въпреки това въз основа на IgG1 характеристиката на basiliximab, би трябвало да се очаква екскрецията му в майчиното мляко. Следователно кърменето трябва да се избягва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Simulect е изследван в четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с пациенти с бъбречни трансплантации. В две от проучванията пациентите са



лекувани едновременно с микроемулсионен ciclosporin и кортикостероиди (346 и 380 пациенти), в едно проучване пациентите са лекувани едновременно с микроемулсионен ciclosporin, azathioprine и кортикостероиди (340 пациенти), и в едно проучване пациентите са лекувани с микроемулсионен ciclosporin, mycophenolate mofetil и кортикостероиди (123 пациенти). Данните за безопасността при деца са получени от едно отворено фармакокинетично и фармакодинамично проучване при реципиенти с бъбречна трансплантация (41 пациенти).

Честота на нежеланите реакции: Simulect не допринася за основните нежелани реакции, наблюдавани при пациентите с органични трансплантации като следствие от предхождащото им заболяване и съпътстващото приложение на имunosупресия и други лекарствени средства. В четири плацебо-контролирани проучвания, характерът на нежеланите реакции при 590 пациенти, лекувани с препоръчаните дози Simulect, не се отличава от този при 595 пациенти, лекувани с плацебо. Simulect не увеличава честотата на наблюдаваните сериозните нежелани реакции в сравнение с плацебо. Общата честота на свързаните с лечението нежелани реакции сред всички пациенти в отделните проучвания не се различава значително между групите на лечение със Simulect (7,1% - 40%) и плацебо (7,6% - 39%).

Възрастни

Най-често съобщаваните (>20%) реакции след двойна или тройна терапия в двете терапевтични групи (Simulect спрямо плацебо) са запек, инфекции на пикочните пътища, болка, гадене, периферни отоци, повишено кръвно налягане, анемия, главоболие, хиперкалиемия, хиперхолестеролемия, постоперативни усложнения на раната, увеличаване на телесното тегло, повишаване на стойностите на креатинин в кръвта, хипофосфатемия, диария и инфекции на горните дихателни пътища.

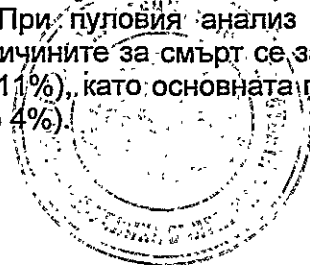
Деца

Най-често съобщаваните (>20%) реакции след двойна терапия в двете групи (<35 kg спрямо ≥35 kg телесно тегло) са инфекции на пикочните пътища, хипертрихоза, ринит, пирексия, повишено кръвно налягане, инфекции на горните дихателни пътища, вирусни инфекции, сепсис и запек.

Честота на злокачествените заболявания: Общата честота на злокачествените заболявания сред всички пациенти в отделните проучвания е сходна в групата на лечение със Simulect и сравняваната терапевтична група. Като цяло лимфоми/лимфопротлиферативни заболявания се наблюдават при 0,1% (1/701) от пациентите в групата на Simulect в сравнение с 0,3% (2/595) от пациентите в плацебо групата. Други злокачествени заболявания са съобщават сред 1,0% (7/701) от пациентите в групата на Simulect в сравнение с 1,2% (7/595) от пациентите в плацебо групата. При проведения пулов анализ на две проучвания с пет годишна продължителност, е установено, че честотата на ЛПЗ и рак е еднаква със Simulect 7% (21/295) и плацебо 7% (21/291).

Честота на епизодите на инфекция: Общата честота и профилът на епизодите на инфекция сред пациентите на двойна и тройна терапия е сходен в групите на лечение със Simulect и плацебо (Simulect = 75,9%, плацебо = 75,6%); честотата на сериозните инфекции е 26,1% в групата на Simulect и 24,8% в сравняваната група. Честотата на CMV-инфекциите е сходна в двете групи (14,6% спрямо 17,3%), след двоен или троен терапевтичен режим.

Честотата и причините за смърт след двойна или тройна терапия са сходни в групите на Simulect (2,9%) и плацебо (2,6%), като инфекциите са най-честа причина за смърт в двете терапевтични групи (Simulect = 1,3%, плацебо = 1,4%). При пуловия анализ на две проучвания с пет годишна продължителност, честотата и причините за смърт се запазват сходни в двете терапевтични групи, (Simulect 15%, плацебо 11%), като основната причина за смърт са заболяванията на сърцето (Simulect 5%, плацебо 4%).



Следрегистрационни нежелани реакции

Нежеланите реакции са групирани според честота в следните категории:

Много чести: >1/10; чести: >1/100, <1/10; нечести: >1/1 000, <1/100; редки: >1/10 000, <1/1 000; много редки: <1/10 000.

Нарушения на имунната система	на
Редки:	Свръхчувствителност/анафилактоидни реакции като обриви, уртикария, кихане, хрипове, бронхоспазъм, белодробен оток, сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност и синдром на пропускливост на капилярите (вж. точка 4.4).
Много редки:	Синдром на освобождаване на цитокини.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания Simulect е прилаган на хора в единични дози до 60 mg и многократни дози до 150 mg за период от 24 дни без остри нежелани ефекти.

При едно 39-седмично проучване с Резус макаци, последвано от 13-седмичен период на възстановяване, нивото на липса на ефект е установено при най-високо дозово ниво от 24 mg/kg за седмица, водещо до нива на експозиция 1 000 пъти по-високи от системната експозиция (AUC) при пациенти с бъбречна трансплантация, на които е приложена препоръчителната клинична доза заедно със съпътстващата имunosупресивна терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

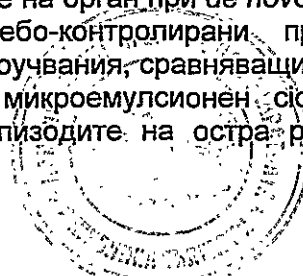
Фармакотерапевтична група: специфичен имunosупресор , АТС код: L04AA09.

Simulect е мишо/човешко химерно моноклонално антитяло (IgG_{1κ}) насочено срещу α-веригата на рецептора за интерлевкин-2 (CD25 антиген), който се експресира по повърхността на Т-лимфоцитите в отговор на антигенно дразнене. Simulect се свързва специфично с висок афинитет (стойност на K_D 0,1 nM) към CD25 антигена на активираните Т-лимфоцити, експресиращи високо афинитетния рецептор за интерлевкин-2, и по този начин предотвратява свързването на интерлевкин-2, представляващо сигнал за Т-клетъчна пролиферация. Пълното и продължително блокиране на рецептора за интерлевкин-2 се поддържа докато серумните нива на basiliximab надвишават 0,2 µg/ml (което трае 4-6 седмици). При спадане на концентрациите под това ниво, експресията на CD25 антигена се възвръща до нивата преди терапията за 1 до 2 седмици. Simulect не води до миелосупресия.

Серумните концентрации на разтворимия IL-2R се увеличават през първите 2-3 седмици след прилагането на Simulect, достигайки плато при нива от 80-120 ng/ml. Тези стойности се задържат докато местата на IL-2R са наситени от basiliximab. Когато местата на IL-2R престанат да бъдат наситени, нивата на разтворим IL-2R спадат до пред-трансплантационните стойности през следващите 1-2 седмици.

Клинични проучвания

Ефикасността на Simulect при профилактика на отхвърляне на орган при *de novo* бъбречна трансплантация е показана в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. Резултатите от две пилотни 12-месечни многоцентрови проучвания, сравняващи Simulect с плацебо, показват, че Simulect, използван заедно с микроемулсионен ciclosporin и кортикостероиди, значително намалява честотата на епизодите на остра реакция на



отхвърляне в рамките на 6 (31% спрямо 45%, $p < 0,001$) и 12 (33% спрямо 48%, $p < 0,001$) месеца след трансплантацията. Липсват значими разлики между пациентите, лекувани със Simulect и плацебо, по отношение преживяемостта на присадката след 6 и 12 месеца (на 12 месец 32 загуби на присадки при Simulect (9%) и 37 загуби на присадки при плацебо (10%)). Честотата на остри епизоди на отхвърляне е значително по-ниска при пациентите, получаващи Simulect и троен лекарствен имуносупресивен режим.

Резултатите от две многоцентрови двойно-слепи проучвания, сравняващи Simulect с плацебо, показват, че Simulect значително намалява честотата на остри епизоди на отхвърляне в рамките на 6 месеца след трансплантацията, когато се използва заедно с микроемулсионен ciclosporin, кортикостероиди, и azathioprine (21% спрямо 35%) или mycophenolate mofetil (15% спрямо 27%). Загуба на присадката за 6 месеца настъпва при 6% от пациентите на Simulect и 10% от пациентите с плацебо. Профилът на нежеланите реакции се запазва сходен между двете групи.

При пуловия анализ на две петгодишни открити проучвания (общо 586 пациенти) комбинираните нива на преживяемост на присадката и пациентите, не се различават статистически за групите на Simulect и плацебо. Продълженията на проучванията показват също, че пациентите, които имат остри епизоди на отхвърляне по време на първата година след трансплантацията, имат по-голям брой загуби на присадки и смъртни случаи за петгодишния период на проследяване в сравнение с пациентите, които нямат отхвърляне. Тези събития не се повлияват от Simulect.

Simulect е използван заедно с микроемулсионен ciclosporin и стероиди при едно неконтролирано проучване при деца реципиенти на *de novo* бъбречни транспланти. Остри реакции на отхвърляне настъпват при 14,6% от пациентите за 6 месеца след трансплантацията, и при 24,3% за 12 месеца. Като цяло профилът на нежеланите реакции е в съответствие с общия клиничен опит при популацията от пациенти в детска възраст с бъбречна трансплантация и с профила при контролираните трансплантационни проучвания при възрастни.

От 339 пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани със Simulect и изследвани за антиидиотипни антитела, 4 (1,2%) развиват антиидиотипен антилялов отговор. В клинично проучване с 172 пациенти, получаващи Simulect, честотата на човешки антимиши антитела (HAMA) при бъбречно трансплантирани пациенти, лекувани със Simulect, е 2/138 при пациентите, които не са изложени на въздействието на muromonab-CD3, и 4/34 при пациентите, които получават едновременно и muromonab-CD3. Наличните клинични данни за използването на muromonab-CD3 при пациенти, които са лекувани преди това с Simulect, предполагат, че не е изключена възможността за последващо използване на muromonab-CD3 или други миши анти-лимфоцитни лекарствени средства.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Проведени са фармакокинетични проучвания с прилагане на единични или многократни дози при възрастни пациенти, претърпели бъбречна трансплантация. Кумулативните дози са в интервала от 20 mg до 60 mg. Пиковите серумни концентрации след интравенозна инфузия на 20 mg за 30 минути е $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Съществува пропорционално нарастване на C_{max} и AUC от 20 mg до 60 mg, т.е. за изследвания обхват от единични дози Обемът на разпределение в равновесно състояние е $8,6 \pm 4,1$ l. Разпространението и степента на разпределение в различни телесни пространства не са напълно изследвани. *In vitro* проучванията, използващи човешки тъкани показват, че Simulect се свързва единствено към активирани лимфоцити и макрофаги/моноцити. Крайният полуживот е $7,2 \pm 3,2$ дни. Общият клирънс от организма е 41 ± 19 ml/час.



При възрастни пациенти не се наблюдава клинично значимо влияние на телесното тегло или пола върху обема на разпределение или клирънс. Полуживотът на елиминиране не се повлиява от възрастта, пола или расата.

Деца

Фармакокинетиката на Simulect е проучена при 39 деца с *de novo* бъбречни трансплантации. При бебетата и децата (възраст 1-11 години, n=25), обемът на разпределение в равновесно състояние е $4,8 \pm 2,1$ l, полуживотът е $9,5 \pm 4,5$ дни и клирънсът е 17 ± 6 ml/час. Обемът на разпределение и клирънсът са намалени с около 50% в сравнение с възрастните пациенти с бъбречна трансплантация. Параметрите за наличност в тази възрастова група не се повлияват в клинично значима степен от възрастта (1-11 години), телесното тегло (9-37 kg) или телесната повърхност ($0,44-1,20$ m²). При подрастващите (възраст 12-16 години, n=14), обемът на разпределение в равновесно състояние е $7,8 \pm 5,1$ l, полуживотът е $9,1 \pm 3,9$ дни, а клирънсът е 31 ± 19 ml/час. Наличността при подрастващи е подобна на тази при възрастните пациенти с бъбречна трансплантация. Връзката между серумната концентрация и насищането на рецепторите е проучена при 13 пациента и е подобна на тази, характерна за възрастните пациенти с бъбречна трансплантация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдава токсичност при интравенозно приложение на резус макаци на дози от 5 mg/kg basiliximab два пъти седмично за 4 седмици, последвани от 8-седмичен период на спиране на лечението, или 24 mg/kg basiliximab седмично за 39 седмици, последвани от 13-седмичен период на спиране на лечението. При едно 39-седмично проучване, най-високата доза е равна приблизително на 1 000 пъти системната експозиция (AUC), наблюдавана при пациенти, получили препоръчаната клинична доза заедно със съпътстващата имunosупресивна терапия.

Не е наблюдавана токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност при Дългоопашати макаци след инжектиране на дози до 5 mg/kg basiliximab, приложени два пъти седмично по време на периода на органогенеза.

Не се наблюдава мутагенен потенциал *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Potassium dihydrogen phosphate
Disodium phosphate, anhydrous
Sodium chloride
Sucrose
Mannitol
Glycine

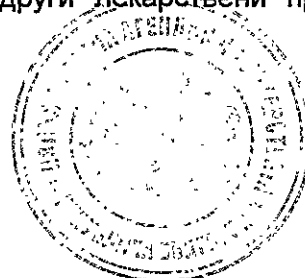
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т.б.б.

6.3 Срок на годност

Прах: 3 години



След приготвяне, разтворът може да бъде съхраняван при температура 2°C - 8°C за 24 часа или на стайна температура за 4 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).

6.5 Данни за опаковката

Simulect прах

Безцветен флакон от стъкло хидролитичен тип I стъкло със сива покрита с флуорна смола запушалка от бутилова гума, придържана от синя полипропиленова отделима капачка с алуминиева лента

Вода за инжекции

Безцветна стъклена ампула, от стъкло хидролитичен тип I.

Simulect се доставя и във флакони, съдържащи 10 mg basiliximab.

6.6 Указания за употреба

За приготвяне на инфузионен разтвор или инжекционен разтвор, прибавете по асептичен начин 5 ml вода за инжекции от приложената ампула, във флакона, съдържащ праха Simulect. Разклатете внимателно флакона, за да разтворите праха. Препоръчва се след приготвяне, безцветния до опалесциращ разтвор да бъде използван незабавно. След приготвяне разтворът може да бъде съхраняван при температура 2°C - 8°C за 24 часа или на стайна температура за 4 часа.

Изхвърлете приготвения разтвор, ако не бъде използван в рамките на 24 часа.

Приготвеният разтвор е изотоничен и може да бъде приложен като болус инжекция или разреден до обем от 50 ml или повече с физиологичен разтвор (0,9% натриев хлорид) или 5%-ен разтвор на глюкоза за инфузии.

Тъй като липсват данни за съвместимостта на Simulect с други вещества за интравенозно приложение, Simulect не трябва да бъде смесван с други лекарствени средства/вещества и трябва винаги да бъде прилаган в отделна инфузионна линия.

Съвместимостта с известен брой набори за инфузия е проверена.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35
CH-4056, Basel
Switzerland

8. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ

05.06.2000 г.

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР: 20000178

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА: 31.01.2006 г.

