

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. Име на лекарствения продукт**

**AVONEX** (Interferon beta-1a) 30 µg (6 MIU) powder and solvent for solution for injection

**АВОНЕКС** (Интерферон бета-1а) 30 µg /6 милиона международни единици – МЕ / прах и разтворител за инжекционен разтвор.

**2. Качествен и количествен състав**

**АВОНЕКС** (Интерферон бета-1а) съдържа 30 µg /6 милиона МЕ/ на една доза от Интерферон бета-1а във флакон.

Като са използвани стандартите на Световната здравна организация за естествен интерферон бета, Вторият Международен стандарт за Интерферон, Човешкият Фибробластен (Gb-23-902-531), е установено, че 30 µg **АВОНЕКС** съдържа 6 милиона МЕ антивирусна активност. Активността, намерена срещу други стандарти, не е известна.

**3. Лекарствена форма**

**АВОНЕКС** (Интерферон бета-1а) представлява прах и разтворител за инжекционен разтвор.

**4. Клинични данни****4.1. Показания**

**АВОНЕКС** (Интерферон бета-1а) е показан за лечение в амбулаторни условия на пациенти с повтаряща се множествена склероза (MS), които са имали най-малко 2 пристъпа на неврологична дисфункция през предходните 3 години, без доказателства за прогресиране между пристъпите. **АВОНЕКС** забавя прогресирането (напредъка) на инвалидността и намалява честотата на пристъпите.

**АВОНЕКС** също се препоръчва за лечение на пациенти преживели един епизод



на демиелинизация с изразен възпалителен процес налагащ лечение с венозни кортикостероиди, ако е изключена алтернативна диагноза и са определени като високорискови за развитие на дефинитивна Множествена склероза (виж т. 5.1).

АВОНЕКС трябва да се прекрати при пациенти, развиващи прогресивна множествена склероза.

#### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Препоръчителната доза АВОНЕКС (Интерферон бета-1a) за лечение на повтаряща се множествена склероза е 30 µg (1 ml разтвор), инжектиран мускулно, веднъж седмично (виж 6.6 Препоръки за употреба, работа и унищожаване (ако е необходимо) и не е наблюдавана никаква допълнителна полза при предписване на по-високи дози (60 µg), един път седмично при пациенти с повтаряща се множествена склероза. Лечението трябва да става под контрола на лекар с опит в лечението на заболяването.

Няма достатъчно опит с АВОНЕКС при пациенти под 16 години. По тази причина АВОНЕКС не се прилага при деца.

Мястото на поставяне на мускулната инжекция трябва да се променя всяка седмица (виж 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Преди инжектирането и 24 часа след всяка инжекция се препоръчва приемане на антипиретичен аналгетик за намаляване на грипоподобните симптоми, появяващи се при прилагане на АВОНЕКС. Тези симптоми се проявяват обикновено през първите няколко месеца на лечението.

В момента няма данни каква трябва да бъде продължителността на лечението. След двугодишно лечение пациентите трябва да се изследват и решение за продължаване на лечението трябва да се взема конкретно за всеки пациент от лекуващия лекар. Ако пациентът развие хронична прогресивна множествена склероза, лечението трябва да се прекрати.

#### **4.3. Противопоказания**

АВОНЕКС (Интерферон бета-1a) е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към природен или рекомбинантен интерферон бета, човешки серумен албумин или към някоя от другите съставки на продукта.

АВОНЕКС е противопоказан при бременни (виж също 4.6) **потреба по време**



на бременност и кърмене), при пациенти с тежки депресивни смущения и/или склонност към самоубийство, както и при епилептици с анамнеза за гърчове, които не се контролират адекватно от лечението.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на интерферон бета, в това число симптоми на грипоподобен синдром (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Тези симптоми обикновено са най-силно изразени в началото на лечението и с продължаването му тяхната честота и тежест намаляват.

АВОНЕКС, както и другите интерферони, трябва да се използва внимателно при пациенти с депресия или други психични разстройства, състояния, които са характерни при множествената склероза. Депресия е наблюдавана при използване на АВОНЕКС и може да се появи по всяко време на терапията. При лечение с АВОНЕКС пациентите трябва да се предупреждават да съобщават незабавно на лекуващия ги лекар за всички симптоми на депресия или желание за самоубийство. Пациентите с прояви на депресия трябва да се наблюдават внимателно по време на терапията с АВОНЕКС и да им се прилага подходящо лечение. Трябва да се помисли и за прекратяване на лечението с АВОНЕКС.

Трябва да се внимава при лечение с АВОНЕКС на пациенти с предидни припадъци. При пациенти без минала анамнеза за припадъци, които правят припадъци по време на лечението с АВОНЕКС, трябва да се установи етиологичната база и преди подновяване на лечението с АВОНЕКС да им се предприеме подходяща терапия с антиконвулсанти.

Към пациенти с тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност и тежка форма на миелосупресия трябва да се подхожда внимателно и при лечение с АВОНЕКС да се наблюдават стриктно.

Чернодробна недостатъчност, включваща повишено ниво на чернодробните ензими в серума, хепатит, автоимунно чернодробно възпаление и нарушение са наблюдава при използване на Интерферон бета в пост-маркетингови проучвания. При някои пациенти повишените нива на чернодробните ензими в серума се повтарят при възобновяване на приложението на АВОНЕКС. В някои случаи тези събития се появяват при лечението с други лекарства, които са свързани с чернодробните нарушения. Вероятността от наслагване на ефекти



при лечение с много лекарства или други хепатотоксични вещества (алкохол) не е определена. Пациентите трябва да се проследяват за симптоми на чернодробна недостатъчност и с повишено внимание да се наблюдават, когато интерфероните се използват съпътствани с други лекарства, свързани с чернодробна недостатъчност.

Пациенти със сърдечни заболявания като стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност или аритмия, трябва да се наблюдават внимателно за влошаване на клиничното им състояние по време на лечението с АВОНЕКС. Симптомите на грипоподобния синдром, проявяващи се при лечение с АВОНЕКС, могат да се окажат натоваарващи за пациенти със сърдечни заболявания.

Пациентите трябва да се информират за потенциалната възможност интерферон бета да предизвика аборт (виж 4.6. Употреба при бременност и кърмене и 5.3. Предклинични данни за безопасност).

При употребата на интерферон се наблюдават отклонения на лабораторните показатели. Затова при лечение с АВОНЕКС на пациенти с множествена склероза се препоръчва освен обичайните лабораторни тестове, да се правят и пълно и диференциално броене на белите кръвни клетки, броене на тромбоцитите и биохимично изследване на кръвта, в това число функционални чернодробни тестове. При пациенти с миелосупресия може да се наложи по-интензивен контрол на пълната кръвна картина с диференциално броене и броене на тромбоцитите.

Пациентите може да изработят антитела срещу АВОНЕКС. При някои пациенти тези антитела намаляват активността на интерферон бета-1a ин витро (неутрализиращи антитела). Неутрализиращите антитела водят до намаляване ин vivo на биологичния ефект на АВОНЕКС и могат евентуално да доведат до намаляване на клиничната ефективност. Изчислено е, че постоянно (плато) ниво на образуването на неутрализиращите антитела се достига след 12 месечно лечение. Данните за пациенти, лекувани с АВОНЕКС в продължение на две години показват, че приблизително 8% от тях развиват неутрализиращи антитела.

Използването на различни тестове за откриване на серумни антитела срещу интерфероните ограничава възможността за сравняване на антигенността на различните продукти.



#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Не са правени официални изследвания при хора за взаимодействието на АВОНЕКС (Интерферон бета-1а) с други лекарствени продукти.

Няма системни проучвания на взаимодействието на АВОНЕКС с кортикостероиди или АСТН. Клиничните изследвания показват, че пациентите с множествена склероза могат да приемат АВОНЕКС и кортикостероиди или АСТН при повторни пристъпи.

Има данни, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р 450-зависими ензими при хора и животни. Изследван е ефектът от прилагане на големи дози АВОНЕКС върху Р 450-зависимия метаболизъм при маймуни, като не са наблюдавани изменения в метаболизиращите способности на черния дроб. Трябва да се внимава при употреба на АВОНЕКС в съчетание с лекарствени продукти, които са с тесен терапевтичен индекс и излъчването им е силно зависимо от чернодробната цитохром Р 450 система, например антиконвулсанти и някои групи антидепресанти.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Поради потенциалната опасност за плода, АВОНЕКС (Интерферон бета-1а) е противопоказан при бременност. Няма проучвания върху Интерферон бета-1а при бременни жени. Високи дози предизвикват аборт при резус маймуни. Не може да се изключи проявата на такъв ефект и при хора.

Жени в детородна възраст, които приемат АВОНЕКС, трябва да вземат подходящи контрацептивни мерки. Пациентите, които планират бременност и тези, които забременеят, трябва да бъдат информирани за потенциалните опасности и прилагането на АВОНЕКС трябва да бъде прекратено.

#### **Майки-кърмачки**

Не е известно дали АВОНЕКС преминава в майчината кърма. Поради опасността от сериозни нежелани реакции при кърмачетата, трябва да се вземе решение за спиране на кърменето или на лечението с АВОНЕКС.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

АВОНЕКС има минимално влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**



Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции при лечение с интерферон са свързани с грипоподобния синдром. Най-характерните симптоми на грипоподобния синдром са миалгия, температура, треска, изпотвяване, астения, главоболие и гадене. Симптомите на грипоподобния синдром са най-силно изразени в началото на лечението, като с продължаването на лечението честотата им намалява.

Моментни неврологични симптоми, наподобяващи МС пристъпи могат да се появят след инжектиране. Краткотрайни периоди на хипертония и/или остра мускулна слабост, която пречи на волевите движения могат да се появят по всяко време на терапията. Тези периоди са с ограничена продължителност, временно свързани с инжектирането и може да се повторят при следващата инжекция. В някои случаи тези симптоми се свързват с грипоподобните симптоми.

Честотата на нежеланите реакции е изразена чрез пациент-години, съгласно следните категории:

Много чести (>1/10 пациент-години);

Чести (>1/100, <1/10 пациент-години);

Не чести (>1/1000, <1/100 пациент-години);

Редки (>1/10, 000, <1/1, 000 пациент-години);

Много редки (<1/10, 000 пациент-години);

Пациент-време е сума от индивидуални единици време, през които пациента е бил на АВОНЕКС, преди да получи нежелана реакция. Например, 100 пациента-години могат да се наблюдават при 100 пациента, които са на терапия за една година или при 200 пациента, които са на терапия за половин година.

Резултати от проучвания (клинични проучвания и наблюдения с период на продължителност от 2 години до 6 години)

Метаболитни нарушения и нарушения в храненето <i>Чести</i>	Анорексия
Психиатрични нарушения <i>Чести</i>	Безсъние, депресия (виж 4.4)
Нарушения в нервната	



система <i>Много чести</i> <i>Чести</i>	Главоболие* Хипоестезия, мускулен спазъм
Съдови нарушения <i>Чести</i>	Топли вълни
Респираторни нарушения <i>Чести</i> <i>Редки</i>	Ринорея Диспнея
Гастроинтестинални нарушения <i>Чести</i>	Повръщане, диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Чести</i> <i>Не чести</i>	Обрив, повишено изпотяване, контузия Алопеция
Мускулноскелетни и костни нарушения, нарушения в свързващата тъкан <i>Чести</i>	Мускулен спазъм, болки във врата, миалгия*, артралгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулно схващане, скелетно- мускулно схващане
<i>Нарушения в репродуктивната система</i> <i>Не чести</i>	Метрорагия, менорагия
Общи нарушения и нарушения в мястото на приложение Много чести  <i>Чести</i>	Грипоподобно заболяване, пирексия, треска, изпотяване*  Болка в мястото на инжектиране, зачервяване в мястото на инжектиране, появата на синина в мястото на инжектиране, астения*, болка, умора, физическо неразположение, нощно изпотяване
<i>Не чести</i>	Затопяне в мястото на инжектиране
Проучвания <i>Чести</i>	Намаляване броя на лимфоцитите, намаляване броя на белите кръвни клетки, намаляване броя на неутрофилите, намален хематокрит, увеличение на калия в кръвта, увеличение на уреиния азот
<i>Не чести</i>	Намаляване броя на тромбоцитите

\* Честотата е по висока в началото на терапията.



Други нежелани реакции с неизяснена честота, получени при непосредствени съобщения:

Нарушения в кръвта и лимфната система	Панцитопения, тромбоцитопения
Ендокринни нарушения	Хипотирозидизъм, хипертирозидизъм
Психиатрични нарушения	Страх, суициднет, психоза, объркване, емоционална лабилност
Нарушения в нервната система	Неврологични симптоми, припадъци (1), хипертония, виене на свят, парестезия, припадъци, мигрена
Нарушения на сърцето	Сърцебиене, тахикардия, аритмия, кардиомиопатия, конгестивна сърдечна недостатъчност (виж 4.4)
Съдови нарушения	Вазодилатация
Жлъчно-чернодробни нарушения	Хепатит, автоимунни чернодробни възпаления, чернодробни нарушения (виж 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, везикулозен обрив, уртикария, влошаване на псориазис
Мускулноскелетни нарушения	Мускулна слабост, артрит, системен лупус еритематозус
Общи нарушения и нарушения в мястото на приложение	Реакция в мястото на инжектиране, зачервяване в мястото на инжектиране, поява на целулит в мястото на инжектиране (2), некроза в мястото на инжектиране, болка в гърдите
Нарушения в имунната система	Повишена чувствителност, алергични реакции, анафилактични реакции, анафилактичен шок
Проучвания	Намаляване на теглото, повишаване на теглото, отклонения в чернодробните функционални тестове
Инфекции	Инфекции в мястото на инжектиране (2)

(1) Припадъци могат да се появят след инжектиране на АВОНЕКС.

Обикновено единични епизоди се появяват в началото на терапията и отшумяват при следващите инжекции.

(2) Наблюдавани са реакции в мястото на инжектиране, включително болка, зачервяване и много редки случаи на инфекция или целулит, които могат да се нуждаят от хирургическа интервенция.

#### 4.9. Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране. Все пак, в случай на предозиране пациентите трябва да бъдат хоспитализирани за наблюдение и да им се назначи подходящо поддържащо лечение.

#### 5. Фармакологични данни





## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитокини, АТС - L03 AB 07.

Интерфероните са семейство естествени протеини, които се произвеждат от еукариотните клетки като реакция на вирусни инфекции и други биологични причинители. Интерфероните са цитокини, които подпомагат антивирусната, антипролиферативната и имуномодулаторната дейност. Разграничават се три основни форми интерферони: алфа, бета и гама. Интерфероните - алфа и бета се класифицират като интерферони тип I, а интерферон гама - като интерферон тип II. Тези интерферони имат припокриващо се, но ясно разграничимо биологично действие. Те могат да се различават и по клетъчното място на синтез.

Интерферон бета се произвежда от различни типове клетки, в това число фибробласти и макрофаги. Естественият интерферон бета и АВОНЕКС (Интерферон бета-1a) са гликозилирани и имат една N-свързана сложна въглехидратна част. Известно е, че гликозилирането на другите протеини влияе на тяхната стабилност, активност, биологично разпределение и полуживот в кръвта. Но ефектите от гликозилирането на интерферон бета не са напълно изяснени.

АВОНЕКС оказва своето биологично въздействие посредством свързването си с определени рецептори на повърхността на човешките клетки. Това свързване отключва сложна каскада от вътреклетъчни събития, водеща до експресията на множество интерферон-индуцирани генни продукти и маркери. Те включват ГКС (главен комплекс на тъканни съвместимости) Клас I, Mx протеин, 2/5'-олигоденилат синтетаза,  $\beta_2$ -микроглобулин и неоптерин. Някои от тези продукти са измерени в серумните и клетъчни фракции на кръвта, получени от пациенти, лекувани с АВОНЕКС. След еднократно инжектиране мускулно на доза АВОНЕКС, серумните нива на тези продукти се запазват повишени най-малко четири дни и до една седмица.

Не е известно дали механизмът на действие на АВОНЕКС при множествената склероза се опосредства по същия път както гореописаните биологични ефекти, тъй като патофизиологията на множествената склероза не е добре изучена.

Ефектите на АВОНЕКС при лечение на множествената склероза бяха демонстрирани чрез едно плацебо контролирано изпитване върху 301 пациенти (АВОНЕКС - 158 души; контролна група - 143 души) повтаряща се



множествена склероза. Поради характера на изпитването продължителността на наблюдение на пациентите беше различна. 150 пациенти, лекувани с АВОНЕКС бяха изследвани в продължение на една година, а 85 - 2 години. В рамките на изпитването общият процент на пациентите, при които инвалидността прогресира (по таблицата за анализ на средната продължителност на живота на Каплан-Майер), в края на втората година достигна 35% за контролната група и 22% за пациентите, лекувани с АВОНЕКС. По Разширената скала на инвалидния статус EDSS напредъкът на инвалидността беше измерен като нарастване от 1.0 пункта, поддържано най-малко 6 месеца. Изпитването показва също намаление от една трета на годишния процент на повтаряемост на пристъпите. Последният клиничен ефект се прояви след повече от една година лечение.

При сравнително проучване на произволна двойно-сляпа проба на 802-ма пациенти с повтаряща се множествена склероза (АВОНЕКС 30  $\mu$ g, N = 402 и АВОНЕКС 60  $\mu$ g, N = 400) не бяха наблюдавани никакви статистически значими разлики или тенденции между дози АВОНЕКС от 30  $\mu$ g и 60  $\mu$ g в клинични и общи MRI параметри.

Ефектите от АВОНЕКС при лечението на Множествена склероза също се демонстрират при рандомизирано двойно сляпо проучване проведено с 383 пациенти ( АВОНЕКС n = 193, плацебо n = 190 ) с единичен демиелинизиращ епизод свързан с най-малко две съпоставими мозъчни MRI лезии. Наблюдава се намаляване на риска от повторна криза при групата, третирана с АВОНЕКС. Забелязва се и ефект върху MRI параметрите. Изчисленият риск за втори епизод беше 50 % за 3 години и 39 % за 2 години при групата получаваща плацебо и съответно 35 % ( 3 години ) и 21 % ( 2 години ) при групата получаваща АВОНЕКС. При последващият анализ пациентите с базална MRI с най-малко 1 Gd -усилваща се лезия и 9 T2 лезии имат 2 годишен риск да страдат от повторна лезия съответно 56 % за групата получаваща плацебо и 21 % за групата получаваща АВОНЕКС. Обаче ранното въздействие на лечението с АВОНЕКС е неизвестно при тази високо рисковата субгрупа тъй като проучването е било насочено по-скоро за установяване времето на повторен пристъп отколкото дългосрочното развитие на болеста. Още повече, че засега няма формулирана дефиниция за „високо рисков пациент”, въпреки че по-консервативният подход приема най-малко 9 T2 хиперинтензивни лезии при първоначалното скениране и най-малко 1 нова T2 или 1 нова Gd – усилваща се лезия при следващо скениране, което се прави най-малко 3 месеца след първоначалното скениране. При всеки случай лечение ще бъде обсъждано само при пациенти класифицирани като високорискови.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на АВОНЕКС (Интерферон бета-1a) е проучен косвено посредством анализ, измерващ антивирусната активност на интерферона. Този анализ е ограничен, в смисъл, че е чувствителен към интерферон, но не е специфичен по отношение на интерферон бета. Другите техники на анализ не са достатъчно чувствителни.

След мускулно инжектиране на АВОНЕКС серумните нива на антивирусна активност достигат върхови стойности от 5 до 15 часа след поставяне на дозата, след което спадат при полуживот от приблизително 10 часа. При подходящо регулиране на скоростта на абсорбиране от мястото на инжектиране, изчислената биологична наличност е приблизително 40%. Без такова регулиране изчислената биологична наличност е по-голяма. Вътремускулната биологична наличност е три пъти по-висока от подкожната. Мускулното инжектиране не може да се замени с подкожно.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

### *Карциногенеза*

Няма данни за карциногенност на Интерферон бета-1a при животни и хора.

### *Хронична токсичност*

Няма данни за хронична токсичност на Интерферон бета-1a при животни.

### *Локална поносимост*

Не е правена оценка на възпалението в резултат на мускулна инжекция при животни след многократно инжектиране на едно и също място.

### *Мутагенеза*

Правени са ограничени, но конкретни тестове за мутагенеза. Резултатите са отрицателни.

### *Уверждаване на плодовитостта*

Правени са изследвания на плодовитостта и развитието при резус маймуни със сродна форма на интерферон бета-1a. При много високи дози, при опитните животни се наблюдаваше липса на овулация и предизвикване на аборт. Подобни ефекти върху размножителната способност, свързани с дозировката, са наблюдавани и при други форми на алфа и бета интерферони.



Не са наблюдавани тератогенни ефекти или ефекти върху развитието на плода, но информацията за въздействието на интерферон бета-1а в пери- и постнаталния период е ограничена.

Няма информация за въздействието на интерферон бета-1а върху мъжката плодовитост.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Human Serum Albumin - 15 mg/ml

Dibasic Sodium Phosphate – 5,7 mg/ml

Monobasic Sodium Phosphate – 1,2 mg/ml

Sodium Chloride - 5,8 mg/ml

Човешки серумен албумин, натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температури под +25°C.

**НЕ ЗАМРАЗЯВАЙТЕ** лиофилизирания или разтворения лекарствен продукт.

### **6.5. Данни за опаковката**

АВОНЕКС (Интерферон бета-1а) се предлага в опаковка от четири отделни дози, включващи АВОНЕКС в 3 ml прозрачен стъклен флакон с BIO-SET приспособление и 13 мм бромбутилова гумена запушалка с алуминиева обкатка. Към него е приложена предварително напълнена стъклена спринцовка с 1 ml разтворител за разтваряне и 1 игла.

### **6.6. Указания за употреба, работа и унищожаване (ако е приложимо)**

АВОНЕКС трябва да се прилага след разтваряне. Приготвеният разтвор може да се съхранява до 6 часа преди инжектиране при температура 2-8°C.

За разтварянето на АВОНЕКС се използва включената в опаковката спринцовка, предварително напълнена с разтворител. Да не се използва друг разтворител.



Съдържанието на спринцовката се инжектира във флакона с АВОНЕКС посредством свързване на предварително напълнената спинцовка с приспособлението BIO-SET . Съдържанието на флакона внимателно се завърта до пълното разтваряне на всички съставки. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.** Приготвеният продукт се проверява и ако съдържа неразтворени частици или разтворът не е безцветен до бледо жълт, флаконът трябва да се изхвърли. От така приготвения препарат от флакона се изтегля 1 мл (маркировка върху предварително напълнената спринцовка) за инжектиране на 30µg АВОНЕКС. Включена е игла за мускулно инжектиране (синя). Препаратът не съдържа консервант. Всеки флакон с АВОНЕКС съдържа само една доза. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

BIOGEN IDEC LIMITED

5 Roxborough Way

Foundation Park

Maidenhead

Berkshire

SL6 3UD

United Kingdom

**8. Страни, в които лекарственото средство е регистрирано**

Канада, Кипър Европейски съюз, Израел, Норвегия

**9. Номер на разрешението за употреба**

20000254

**10. Дата на първа регистрация**

06.06.2000 г.

**Дата на последна редакция на текста**

14.02.2005 г.

