



Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Анастрозол Генерикон 1 mg филмирани таблетки
Anastrozol Genericon 1mg film-coated tablets

НАСЪТЪВЪРТЕЛ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ	
Контролен номер на продукта - идентификация	
Ком. Рег. №	20090718
Разрешение №	12240 / 25. 02. 2011
Одобрен на №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg анастрозол (*anastrozole*).

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 93 mg лактоза монохидрат.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Описание: Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис "ANA" и "1" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на напреднал карцином на гърдата при жени в постменопауза. Не е доказана ефективност при пациентки, отрицателни за естрогенови рецептори, освен ако преди това не са имали положителен клиничен отговор към тамоксифен.

Адювантно лечение при постменопаузални жени, които са с инвазивен ранен карцином на гърдата и позитивни хормонални рецептори.

Адювантно лечение на ранен карцином на гърдата при постменопаузални жени с позитивни хормонални рецептори, които са получавали 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително пациентки в напреднала възраст
Една таблетка от 1 mg се приема перорално веднъж дневно.

Деца

Не се препоръчва употребата на анастрозол при деца.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

При заболяване в ранен стадий се препоръчва продължителност на лечението 5 години.

4.3 Противопоказания

Анастрозол Генерикон 1 mg филмирани таблетки е противопоказан при:



Кратка характеристика на продукта

- пациентки с известна свръхчувствителност към анастрозол или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.;
- пременопаузални жени;
- бременни или кърмещи жени (вж. точка 4.6);
- конкурентно лечение с тамоксифен (вж. точка 4.5).

Естроген-съдържащи препарати не трябва бъдат прилагани едновременно с анастрозол, тъй като те ще блокират фармакологичното му действие

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Анастрозол не се препоръчва за употреба при деца, тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази група пациенти.

Менопаузата трябва да се установи биохимично при всяка пациентка, при която има съмнение за хормоналния статус.

Няма данни за безопасното приложение на анастрозол при пациентки със средно тежко и тежко чернодробно увреждане или тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс по-нисък от 20 ml/min).

Жени с остеопороза или с риск от остеопороза, трябва да изследват плътността на костите си чрез костна денситометрия, напр. DEXA-сканиране, в началото на лечението и на редовни интервали след това. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да се започнат, когато е необходимо, и внимателно да се проследят.

Няма данни за употребата на анастрозол с аналози на LHRH. Тази комбинация не трябва да се използва извън клиничните изпитвания.

Тъй като анастрозол понижава нивата на циркулиращия естроген, може да предизвика понижаване на костната минерална плътност. Не са налични достатъчни данни за ефекта на биофосфонатите върху загубата на костно вещество, предизвикано от анастрозол или тяхната роля, когато се използват профилактично.

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларп-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Анастрозол инхибира цитохром P450 1A2, 2C8/9 и 3A4 изоензими *in vitro*, но клинично проучване с варфарин върху лекарствени взаимодействия показва, че анастрозол прилаган в дози от 1 mg не подтиква значително метаболизма на веществата, които се метаболизират чрез цитохром P450.

Не са открити клинично значими взаимодействия на анастрозол и биофосфонати.

Тамоксифен не трябва да се прилага едновременно с анастрозол, тъй като това може да намали фармакологичното му действие (вж. точка 4.3).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за приложението на анастрозол при бременни пациентки. Проучвания върху животни показват токсичност върху репродуктивната функция (вж. точка 5.3). Не е известен потенциалният риск при хора. Анастрозол е противопоказан при бременни жени.



Кратка характеристика на продукта

Кърмене

Не е известно дали анастрозол се екскретира в кърмата. Анастрозол е противопоказан при жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е анастрозол да увреди способността за шофиране и работа с машини. При употреба на анастрозол обаче се съобщава за астения и сомнолентност и докато тези симптоми продължават, трябва да се внимава при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); много редки ($\leq 1/10000$) и с неизвестна честота (не могат да се оценят на базата на наличните данни)

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, предимно слабо или умерено изразено, синдром на карпалния канал

Нечести: сънливост, предимно слабо или умерено изразена

Стомашно-чревни нарушения

Чести : гадене и диария, предимно слаби или умерено изразени

Нечести: повръщане, предимно слабо или умерено изразено

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изтъняване на космите и обрив, предимно слабо или умерено изразени

Много редки: еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън и алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария и анафилаксия

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: болка/скованост в ставите, предимно слабо или умерено изразени

Тъй като анастрозол понижава нивата на циркулиращия естроген, това може да предизвика намаляване на костната минерална плътност и по-висок риск от фрактури за някои пациенти (вж. точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, предимно слабо изразена, и хиперхолестеролемия, предимно слабо или умерено изразена

Съдови нарушения

Много чести: горещи вълни, предимно слабо или умерено изразени

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, предимно слабо или умерено изразена

Хепато-билиарни нарушения

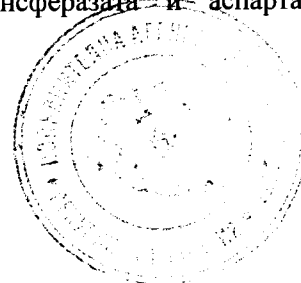
Чести: повишаване на алкалната фосфатаза, аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата

Нечести: повишени гама-GT и билирубин, хепатит

Нарушения на възпроизводителната система и на гърдата

Чести: сухота на влагалището, предимно слабо или умерено изразена

Нечести: вагинално кървене, предимно слабо или умерено изразено





Кратка характеристика на продукта

Вагиналното кървене е било наблюдавано нечесто, предимно при пациентки с напреднал карцином на гърдата по време на първите няколко седмици след преминаване от хормонална терапия към лечение с анастрозол. Ако кървенето персистира, трябва да се помисли за допълнителна оценка на състоянието.

Таблицата представя честотата на поява на предварително определени нежелани събития от изпитването АТАС, независимо от наличието на причинно-следствена връзка, съобщени от пациентите по време на терапията и до 14 дни след спирането и.

Нежелани събития	Анастрозол (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
Горещи вълни	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Болка / скованост в ставите	1100 (35.6%)	911 (29.4%)
Промени на настроението	597 (19.3%)	554 (17.9%)
Умора / астения	575 (18.6%)	544 (17.6%)
Гадене и повръщане	393 (12.7%)	384 (12.4%)
Фрактури	315 (10.2%)	209 (6.8%)
Фрактури на гръбначния стълб, бедрото или китката / фрактура на Коулс	133 (4.3%)	91 (2.9%)
- Китка / фрактура на Коулс	67 (2.2%)	50 (1.6%)
- Фрактури на гръбначния стълб	43 (1.4%)	22 (0.7%)
- Бедрени фрактури	28 (0.9%)	26 (0.8%)
Катаракта	182 (5.9%)	213 (6.9%)
Вагинално кървене	167 (5.4%)	317 (10.2%)
Исхемична съдова болест	127 (4.1%)	104 (3.4%)
- Ангина пекторис	71 (2.3%)	51 (1.6%)
- Инфаркт на миокарда	37 (1.2%)	34 (1.1%)
- Нарушения на коронарната артерия	25 (0.8%)	23 (0.7%)
- Исхемия на миокарда	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Вагинална секреция	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Венозен тромбоемболичен инцидент	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Дълбоки венозни тромбоемболични инциденти, включително PE	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Цереброваскуларни исхемични инциденти	62 (2%)	88 (2.8%)
Рак на ендометриума	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Наблюдаваната честота на фрактурите след 68 месеца средносрочно проследяване на резултатите на пациентите на анастрозол и тамоксифен са съответно 22 на 1000 пациентогодини и 15 на 1000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на фрактурите при анастрозол е сходна с тази при жените в постменопауза. Не е установено дали честотата на фрактурите и появата на остеопороза при пациентки на анастрозол от проучването АТАС отразяват превантивния ефект на тамоксифен, специфичния ефект на анастрозол или и двете.

Появата на остеопороза е наблюдавана при 10,5% от пациентките лекувани с анастрозол и при 7,3% от пациентките на тамоксифен.

4.9 Предозиране

Клиничният опит със случайно предозиране е ограничен. При изследванията върху животни анастрозолът е показал ниска остра токсичност.

Клиничните изпитвания са провеждани с различни дози анастрозол, до 60 mg единична доза, прилагана на здрави доброволци – мъже и до 10 mg дневно, прилагани на жени в менопауза с



Кратка характеристика на продукта

напреднал карцином на гърдата; тези дозировки са понасяни добре. Не е установена единична доза анастрозол, която да предизвика животозастрашаващи симптоми.

Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

При лечение на предозирането трябва да се има предвид възможността да са били приети и други медикаменти.

За намаляване на абсорбцията може да се направи промивка на стомаха, последвана от даване на активен въглен (абсорбент) или даване само на активен въглен.

Диализата също може да бъде от полза, защото анастрозол не се свързва във висока степен с плазмените протеини.

Показани са общо поддържащи мерки, включително често проследяване на виталните показатели и внимателно наблюдение на пациентката.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори;
АТС код: L02B G03

Анастрозол е мощен и високо селективен нестероиден инхибитор на ароматазата. При жени след менопауза, естардиолът се произвежда предимно чрез превръщане на андростендиона в естрон с помощта на ензимния комплекс ароматаза в периферните тъкани. След това естронът се превръща в естрадиол. Доказано е, че намаляването на нивата на циркулиращия естрадиол оказва благоприятно въздействие при жени с карцином на гърдата.

При жени след менопауза дневна доза от 1 mg анастрозол е довела до потискане на естрадиола над 80 %, което е доказано чрез високо чувствителна проба.

Анастрозолът не притежава прогестогенна, андрогенна или естрогенна активност.

Дневна доза анастрозол до 10 mg, не е повлияла секрецията на кортизола или алдостерона, измерени преди и след обичайното стимулиране на АКТХ. Поради това не е необходимо добавяне на кортикостероиди.

Първична адювантна терапия на ранния карцином на гърдата

При голямо клинично изпитване фаза III, проведено на 9366 жени в постменопауза с операбилен карцином на гърдата, лекувани в продължение на 5 години, анастрозол е показал статистически значимо превъзходство в сравнение с тамоксифен по отношение на свободната от заболяване преживяемост. Още по-благоприятни са резултатите наблюдавани по отношение на преживяемостта, свободна от заболяване при популацията с позитивни хормонални рецептори в полза на анастрозол в сравнение с тамоксифен. Анастрозол статистически превъзхожда тамоксифен по отношение на времето до рецидивирание на болестта. Превъзходството на анастрозол е още по-значително и в сравнение с параметъра преживяемост, свободна от заболяване при двете групи пациенти – обща популацията на проучването (ITT) и популацията с позитивни хормонални рецептори. Анастрозол превъзхожда тамоксифен и по отношение на времето до поява на далечни метастази. Честотата на поява на контралатерален карцином на гърдата е статистически намалена в сравнение с тамоксифен. В резултат на 5 годишен период на лечение е доказано, че анастрозол е поне толкова ефективност, колкото тамоксифен по отношение на общата преживяемост. Въпреки това, малкият брой смъртни случаи налага събирането на допълнителна информация за по-прецизна оценка на дългосрочната преживяемост на анастрозол, сравнена с тамоксифен. Със среден период на проследяване от 68 месеца, пациентите от клиничното проучване АТАС не са били проследяване достатъчно дълго време след 5 годишното лечение, за да стане възможно



Кратка характеристика на продукта

сравнението между дългосрочният постоперативен ефект от анастрозол, отнесен към тамоксифен.

Резюме на параметрите от проучването АТАС: анализ на резултатите след 5-годишна терапия				
Показатели за ефективност	Брой събития (честота)			
	Обща популацията на проучването (ITT)		Популация с позитивни хормонални рецептори	
	Анастрозол (N=3125)	Тамоксифен (N=3116)	Анастрозол (N=2618)	Тамоксифен (N=2598)
Преживяемост свободна от заболяване¹	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Коефициент на риск	0.87		0.83	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.78 до 0.97		0.73 до 0.94	
Вероятност резултатите да са случайни	0.0127		0.0049	
Преживяемост без далечни метастази²	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Коефициент на риск	0.94		0.93	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.83 до 1.06		0.80 до 1.07	
Вероятност резултатите да са случайни	0.2850		0.2838	
Време до рецидив³	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Коефициент на риск	0.79		0.74	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.70 до 0.90		0.64 до 0.87	
Вероятност резултатите да са случайни	0.0005		0.0002	
Време до далечна метастаза⁴	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Коефициент на риск	0.86		0.84	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.74 до 0.99		0.70 до 1.00	
Вероятност резултатите да са случайни	0.0427		0.0559	
Контралатерален рак	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Коефициент на риск	0.59		0.47	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.39 до 0.89		0.30 до 0.76	
Вероятност резултатите да са случайни	0.0131		0.0018	
Обща преживяемост^{1,5}	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Коефициент на риск	0.97		0.97	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.85 до 1.12		0.83 до 1.14	
Вероятност резултатите да са случайни	0.7142		0.7339	

¹ Преживяемостта, свободна от заболяване включва всички рецидиви и се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, контралатерален карцином, далечна метастаза или смърт (по каквато и да е причина).

² Преживяемост без метастази се дефинира като първата поява на далечна метастаза или смърт (по каквато и да е причина).

³ Времето до рецидив се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, контралатерален карцином, далечна метастаза или смърт поради карцином на гърдата.



Кратка характеристика на продукта

⁴ Времето до далечна метастаза се дефинира като първата поява на далечна метастаза или смърт поради карцином на гърдата.

⁵ Брой пациенти (%), които са починали.

Както при всяка терапия, жените с карцином на гърдата и лекуващите им лекари трябва да направят оценка на ползите и рисковете от лечението.

Когато анастрозол и тамоксифен са били прилагани едновременно, ефективността и безопасността са били подобни на лечението само с тамоксифен, независимо от статуса на хормоналния рецептор. Точният механизъм на това още не е ясен. Не се счита, че това се дължи на намаление на степента на потискане на естрадиола, получавана с анастрозол.

Адювантна терапия на ранен карцином на гърдата за пациенти, третирани с адювантен тамоксифен

Във фаза III на клинично проучване ABCSG 8, проведено при 2579 постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата с позитивни хормонални рецептори, които са претърпели операция с или без радиотерапия или химиотерапия, преминали на анастрозол след 2 години адювантна терапия с тамоксифен, е налице статистически значима по-добра преживяемост, свободна от заболяване в сравнение с тези, оставени само на тамоксифен след средно проследяване от 24 месеца.

Времето до рецидив, времето до локален или отдалечен рецидив и времето до отдалечен рецидив потвърждават статистическото предимство на анастрозол, в съгласие с резултатите от преживяемостта, свободна от заболяване. Рискът от контралатерален карцином на гърдата е много нисък при двете терапевтични групи с числено предимство за анастрозол. Общата преживяемост е сходна за двете групи.

ABCSG 8 финал на от проучването и резюме на резултатите		
Показатели за ефективност	Брой на случаите (честота)	
	Анастрозол (N=1297)	Тамоксифен (N=1282)
Преживяемост, свободна от заболяване	65 (5.0)	93 (7.3)
Коефициент на риск	0.67	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.49 до 0.92	
Вероятност резултатите да са случайни	0.014	
Време до рецидив	36 (2.8)	66 (5.1)
Коефициент на риск	0.53	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.35 до 0.79	
Вероятност резултатите да са случайни	0.002	
Време до локален или отдалечен рецидив	29 (2.2)	51 (4.0)
Коефициент на риск	0.55	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.35 до 0.87	
Вероятност резултатите да са случайни	0.011	
Време до отдалечен рецидив	22 (1.7)	41 (3.2)
Коефициент на риск	0.52	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.31 до 0.88	
Вероятност резултатите да са случайни	0.015	
Контралатерален карцином на гърдата	7 (0.5)	15 (1.2)
Коефициент на риск	0.46	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.19 до 1.13	
Вероятност резултатите да са случайни	0.090	
Обща преживяемост	43 (3.3)	45 (3.5)
Коефициент на риск	0.96	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.63 до 1.46	



Кратка характеристика на продукта

Вероятност резултатите да са случайни

0.840

Две последващи сходни клинични проучвания (GABG/ARNO 95 и ITA), при едното от които пациентите са претърпели операция и химиотерапия, както и комбиниран анализ от ABCSG 8 и GABG/ARNO 95, поддържат тези резултати.

Профилът на безопасност на анастрозол при тези 3 проучвания е в съответствие с известния вече профил на безопасност, установен при постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата с позитивни хормонални рецептори.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на анастрозол не зависи от възрастта на жените в менопауза.

Фармакокинетиката на анастрозол при деца не е изследвана.

Резорбция

Резорбцията на анастрозол е бърза и максималните серумни концентрации се достигат до 2 часа след приемането (на гладно).

Храната слабо намалява скоростта, но не и степента на резорбция. Не се очаква слабото намаление на скоростта на резорбция да доведе до клинично значим ефект върху равновесните концентрации при приемане на Анастрозол 1 mg филмирани таблетки веднъж дневно. Приблизително 90 до 95 % от плазмените равновесни концентрации на анастрозол се достигат след 7 дни. Няма данни за зависимост на фармакокинетичните параметри на анастрозол от времето или дозата.

Разпределение

Анастрозол се свързва с плазмените протеини само в 40 %.

Биотрансформация

Анастрозол се метаболизира много добре при жени в постменопауза, като по-малко от 10 % се екскретират в урината в непроменен вид до 72 часа след приемането. Метаболизмът на анастрозол се извършва чрез N-деалкилиране, хидроксилиране и глюкуронидизация. Метаболитите се екскретират предимно чрез урината. Триазолът, основният метаболит в плазмата и урината, не инхибира ароматазата.

Елиминиране

Анастрозол се елиминира бавно с време на полуелиминиране от 40 до 50 часа.

Клирънсът на анастрозол, след перорален прием при доброволци със стабилна чернодробна цироза или бъбречно увреждане е бил в границите, наблюдавани при здрави доброволци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания при животни, токсичността, свързана с фармакодинамичното действие, се наблюдава само при положението на високи дози.

Нежелани реакции са наблюдавани при проучвания върху репродуктивната функция (намален брой на нормалните бременности и обратим инфертилитет). Тези реакции са свързани с фармакологичния ефект на лекарственото вещество. Диапазонът на безопасност е достатъчен по отношение на клиничните дози.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци.

Генетичните проучвания с анастрозол показват, че той не е нито мутагенен, нито кластогенен.



Кратка характеристика на продукта

При изследвания на карциногенността при плъхове е наблюдавано повишаване честотата на неоплазми на черния дроб и стромални полипи на матката при женски плъхове и аденоми на щитовидната жлеза при мъжки плъхове при дози, които съответстват на стократно по-високи дози от лечебната при хора. Тези промени не се приемат за клинично значими.

Резултатите от двугодишно проучване на онкогенността при мишки показват индукция на доброкачествени овариални тумори и нарушения на заболяемостта от лимфоретикуларни неоплазми (по-малко хистиоцитни саркоми при женски и повече смъртни случаи като резултат от лимфоми). Тези промени се разглеждат като ефекти, типично наблюдавани при мишки при лечение с ароматазни инхибитори и не са от клинично значение за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Повидон (К31) (Е1201)

Магнезиев стеарат (Е572)

Филм:

Макрогол 400

Хипромелоза (Е464)

Титаниев диоксид (Е171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутия, съдържащи PVC/PE/PVDC/Al блистери от 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 300 таблетки или блистери за болнична употреба (PVC/PE/PVDC/Al) с 28, 50, 84, 98, 300 или 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и/или работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.



Кратка характеристика на продукта

Hafnerstrasse 211, 8054 Graz

Австрия

тел: 0043 316 9003

факс: 0043 316 9003 101

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-5784/14.09.2009

20090418

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

Дата на първо разрешение: 14 септември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2010

