

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

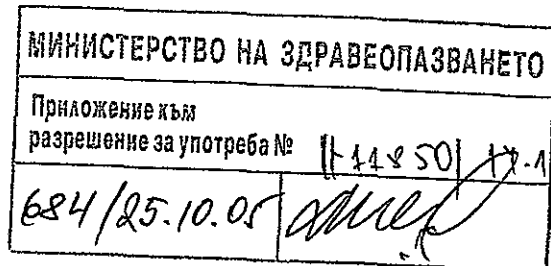
AROMASIN обвити таблетки 25 mg
АРОМАЗИН обвити таблетки 25 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 25 mg exemestane.
За помощните вещества вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка.
Кръгла, двойно изпъкнала, белезникаво бяла обвита таблетка, маркирана от едната страна със 7663.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Aromasin е показан като адювантна терапия при жени след менопауза с положителен за естрогенни рецептори инвазивен ранен карцином на гърдата след първоначално адювантно лечение с tamoxifen в продължение на 2 – 3 години.

Aromasin е показан за лечение на напреднал карцином на гърдата при жени с естествено или предизвикано състояние на менопауза, чието заболяване е прогресирало след анти-естрогенно лечение. Не е демонстрирана ефикасност при пациенти с отрицателен статус за естрогенни рецептори.

4.2. Дозиране и начин на приложение

Възрастни пациенти и пациенти в напреднала възраст

Препоръчителната доза Aromasin е една таблетка от 25 mg, приета веднъж дневно, за предпочитане след хранене.

При пациенти с ранен карцином на гърдата лечението с Aromasin трябва да продължи до завършване на пълни пет години комбинирано последователно адювантно хормонално лечение (tamoxifen следван от Aromasin) или по-рано при поява на рецидив на тумора.

При пациенти с напреднал карцином на гърдата лечението с Aromasin трябва да продължи до доказана прогресия на тумора.

При пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност не е необходима корекция на дозата (вж. раздел 5.2).

Деца

Не се препоръчва употреба при деца.

4.3. Противопоказания



Aromasin таблетки е противопоказан при пациенти с данни за свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества, при жени преди менопауза и при бременни или кърмещи жени.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Aromasin не трябва да бъде прилаган при жени в пременопаузално ендокринно състояние. Следователно, при клинична необходимост постменопаузалното състояние трябва да бъде потвърдено чрез изследване на нивата на LH, FSH и естрадиол.

Aromasin трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Aromasin таблетки съдържа захароза и не трябва да бъде прилаган при пациенти с редките наследствени състояния на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или недостатъчност на захараза-изомалтаза.

Aromasin таблетки съдържа methyl-p-hydroxybenzoate, който може да предизвика алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Тъй като Aromasin е мощен естроген-понижаващ агент, може да се очаква намаление на костната минерална плътност. Влиянието на Aromasin върху дългосрочния риск от фрактура остава неопределен. По време на адювантната терапия с Aromasin при жени с остеопороза или с повишен риск от остеопороза трябва да се направи стандартно изследване на костната плътност чрез костна денситометрия в началото на лечението. Въпреки, че липсват адекватни данни, показващи ефектите от терапия при лечението на загубата на костна минерална плътност, причинена от Aromasin, трябва да се започне съответно лечение на остеопорозата. Пациенти, лекувани с Aromasin, трябва внимателно да се наблюдават.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Проведените *in vitro* изследвания са показали, че лекарството се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 и алдокеторедуктазите (вж. раздел 5.2) и не инхибира никой от главните CYP изоензими. В клинично фармакокинетично проучване специфичната инхибиция на CYP 3A4 от ketoconazole не е довело до сигнификантни ефекти върху фармакокинетиката на exemestane.

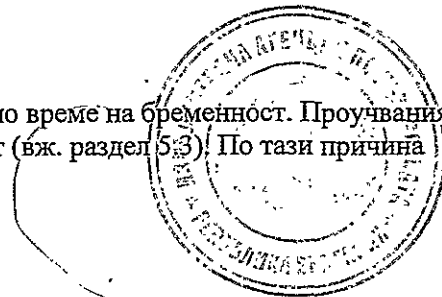
В проучване за лекарствено взаимодействие с rifampicin в доза 600 mg дневно, мощен индуктор на CYP450, и еднократна доза от 25 mg exemestane AUC (площта под кривата) на exemestane е намаляла с 54%, а C_{max} – с 41%. Тъй като клиничното значение на това взаимодействие не е изяснено, едновременното приложение на лекарствени продукти като rifampicin, антиепилептични лекарства (напр., phenytoin и carbamazepine) и билкови препарати, съдържащи hypericum perforatum (жълт кантарион), за които се знае, че индуцират CYP 3A4, може да намали ефективността на Aromasin.

Aromasin трябва да се използва внимателно с лекарства, които се метаболизират чрез CYP 3A4 и имат малка терапевтична ширина. Липсва клиничен опит за едновременна употреба на Aromasin с други противоракови лекарства.

Aromasin не трябва да бъде прилаган едновременно с естроген-съдържащи лекарства, тъй като те биха анулирали неговото фармакологично действие.

4.6. Бременност и кърмене

Няма клинични данни за експозиция на Aromasin по време на бременност. Проучвания върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). По тази причина



Aromasin е противопоказан при бременни жени. Не е известно дали exometane се екскретира в майчиното мляко при хора. Aromasin не трябва да бъде прилаган при жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщава се за замаяност, сомнолентност, отпадналост и виене на свят при употреба на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че при поява на такива явления техните физически и/или психически способности, необходими за работа с машини или шофиране на кола, могат да бъдат нарушени.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Aromasin като цяло е показал добра поносимост във всички клинични проучвания; нежеланите събития обичайно са били леки до умерени. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции в проучванията е била 6.3% при пациенти с ранен карцином на гърдата, провеждащи адювантно лечение с Aromasin след начално адювантно лечение с tamoxifen, и 2.8% в общата популация пациенти с напреднал карцином на гърдата, получаващи стандартната доза от 25 mg. При пациенти с ранен карцином на гърдата най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били горещи вълни (22%), артралгия (17%) и уморемост (17%). При пациенти с напреднал карцином на гърдата най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били горещи вълни (14%) и гадене (12%).

Повечето нежелани лекарствени реакции могат да бъдат приписани на нормалните фармакологични последствия на естрогенната депривация (напр., горещи вълни).

Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са изброени по-долу по органни системи и по честота.

Според честота те се определят като: много чести (>10%), чести (>1%, ≤10%), нечести (>0.1%, ≤1%), редки (>0.01%, ≤0.1%).

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести Анорексия

Психични нарушения:

Много чести Безсъние

Чести Депресия

Нарушения на нервната система:

Много чести Главоболие

Чести Виене на свят, синдром на карпалния тунел

Нечести Сънливост

Съдови нарушения:

Много чести Горещи вълни

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести Гадене

Чести Болки в корема, повръщане, запек, диспепсия, диария

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

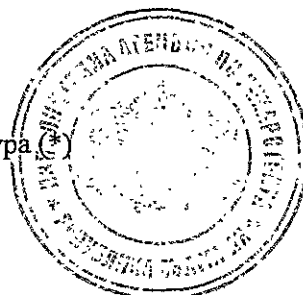
Много чести Повишено потене

Чести Обрив, алопеция

Нарушения на скелетната мускулатура и костите:

Много чести Болки в ставите и скелетната мускулатура (*)

Общи нарушения и прояви на мястото на приложение:



<i>Много често</i>	Уморяемост
<i>Често</i>	Болка, периферен оток
<i>Нечесто</i>	Астения

(*) Включва: артралгия и по-рядко болка в крайника, остеоартрит, болка в гърба, артрит, миалгия и скованост в ставите

Нарушения на кръвната и лимфната системи

При пациенти с напреднал карцином на гърдата има редки съобщения за тромбоцитопения и левкопения. При приблизително 20% от пациентите, получаващи Aromasin, е наблюдавано временно понижаване на лимфоцитите, особено при пациенти с предшестваща лимфопения; средният брой на лимфоцитите при тези пациенти, обаче, не е претърпял значима промяна във времето и не е било наблюдавано съответстващо нарастване на честотата на вирусните инфекции. Тези ефекти не са наблюдавани при пациенти, лекувани в проучванията за ранен карцином на гърдата.

Хепато-билиарни разстройства

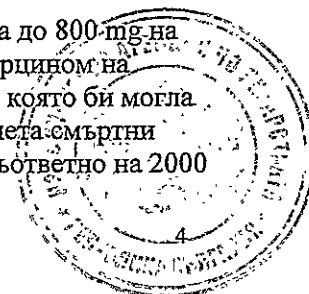
Много често се наблюдава леко повишение на алкалната фосфатаза, което вероятно е свързано с ускорената костна обмяна. Често се наблюдава леко повишение на билирубина, въпреки че обикновено то не е свързано с покачване на чернодробните ензими.

Таблицата по-долу представя честотата на предварително определените нежелани събития и заболявания в проучването за ранен рак на гърдата (IES), независимо от причинно-следствената връзка, които са съобщени при пациенти, получаващи изпитваната терапия и до 30 дни след спиране на изпитваната терапия.

Нежелани събития и заболявания	Exemestane (N = 2252)	Tamoxifen (N = 2279)
Топли вълни	488 (21.7%)	456 (20.0%)
Уморяемост	372 (16.5%)	345 (15.1%)
Главоболие	303 (13.5%)	255 (11.2%)
Безсъние	279 (12.4%)	199 (8.7%)
Повишено потене	270 (12.0%)	242 (10.6%)
Виене на свят	225 (10.0%)	197 (8.6%)
Гадене	199 (8.8%)	205 (9.0%)
Остеопороза	116 (5.2%)	65 (2.9%)
Вагинално кървене	87 (3.9%)	109 (4.8%)
Гинекологични	81 (3.6%)	154 (6.8%)
Друг първичен рак	56 (2.5%)	84 (3.7%)
Повръщане	51 (2.3%)	52 (2.3%)
Зрителни нарушения	44 (2.0%)	48 (2.1%)
Сърдечно-съдови на рушения	21 (0.9%)	39 (1.7%)
Остеопоротична фрактура	17 (0.8%)	13 (0.6%)
Тромбоемболизъм	15 (0.7%)	40 (1.8%)
Миокарден инфаркт	14 (0.6%)	4 (0.2%)

4.9. Преодоизиране

Проведени са клинични проучвания с Aromasin, прилаган в еднократна доза до 800 mg на здрави доброволки и до 600 mg дневно на жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата. Тези дозировки са били понасяни добре. Еднократната доза Aromasin, която би могла да доведе до животозастрашаващи симптоми, не е известна. При плъхове и кучета смъртни случаи са били наблюдавани след еднократни перорални дози, еквивалентни съответно на 2000



и 4000 пъти по-голяма от препоръчителната доза при човек, определена на базата на mg/m^2 . Липсва специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично. Показани са общи поддържащи грижи, включително често мониториране на жизнените показатели и внимателно наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: стероиден ароматазен инхибитор, антинеопластично средство
АТС код: L02BG06

Exemestane е необратим стероиден ароматазен инхибитор, структурно сходен с естествения субстрат androstenedione. При жени след менопауза естрогени се произвеждат главно чрез превръщане на андрогени в естрогени с помощта на ензима ароматаза в периферните тъкани. Естрогенната депривация чрез инхибиране на ароматазата е ефективно и селективно лечение на хормон-зависимия карцином на гърдата при жени след менопауза. При жени след менопауза пероралният Aromasin е довел до сигнификантно понижение на серумните концентрации на естрогени, започващо при доза 5 mg и достигащо до максимална супресия ($>90\%$) при доза от 10-25 mg. При пациенти с карцином на гърдата след менопауза, лекувани с дневна доза от 25 mg, ароматизацията в целия организъм е намаляла с 98%.

Exemestane не притежава прогестогенна или естрогенна активност. Леко изразена андрогенна активност, вероятно дължаща се на неговото 17-хидропроизводно, е наблюдавана главно при високи дози. В проучвания с многократно дневно дозиране Aromasin не е показал доловими ефекти върху надбъбречната биосинтеза на кортизол или алдостерон, измерени преди или след стимулация с АСТН (аденокортикотропен хормон), което показва неговата селективност по отношение на другите ензими, участващи в стероидогенезата.

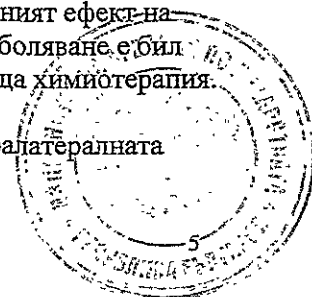
Вследствие на това, не се налага заместително лечение с глюкокортикоиди или минералкортикоиди. Даже и при ниски дози е наблюдавано леко, независимо от дозата повишение на серумните концентрации на LH и FSH: този ефект, обаче, е очакван за фармакологичния клас и вероятно е резултат от обратната връзка на хипофизно ниво, дължаща се на понижението на естрогеновите нива, което стимулира хипофизната секреция на гонадотропини дори и при жени след менопауза.

Адювантна терапия на ранен карцином на гърдата

В многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, проведено при 4724 пациенти след менопауза с положителен за естрогенни рецептори или неизяснен първичен карцином на гърдата тези от тях, които са останали без болестни прояви след провеждане на адювантно лечение с tamoxifen за 2 до 3 години, са били рандомизирани да получават 3 до 2 години Aromasin (25 mg/ден) или tamoxifen (20 или 30 mg/ден), за да завършат пълния 5 - годишен период на хормонално лечение.

След лечение със средна продължителност около 27 месеца и среден срок на проследяване около 35 месеца резултатите са показали, че последващото лечение с Aromasin след 2 до 3 години адювантна терапия с tamoxifen е довело до клинично и статистически значимо по-добра преживяемост без прояви на заболяване (disease-free survival, DFS) в сравнение с продължаване на лечението с tamoxifen. Анализът е показал, че в рамките на периода на наблюдение в това проучване Aromasin е намалил риска от рецидив на карцинома на гърдата с 31% спрямо tamoxifen (коефициент на риска [hazard ratio] 0.69; $p=0.00003$). По-благоприятният ефект на exemestane спрямо tamoxifen по отношение на преживяемост без прояви на заболяване е бил явен, независимо от степента на засягане на лимфните възли или предшестваща химиотерапия.

Aromasin е довел и до сигнификантно понижение на риска от рак на контралатералната гърда (коефициент на риска (hazard ratio) 0.32, $p=0.0034$).



Към момента на анализа общата преживяемост не е била статистически различна в двете групи, като в групата с Aromasin са настъпили 116, а в групата с tamoxifen – 137 смъртни случая (коефициент на риска 0.86, $p=0.23$).

Основните резултати по отношение ефикасността при всички пациенти (популация за лечение – intention to treat population) и естроген-рецептор позитивни пациенти са обобщени в таблицата по-долу.

Крайна цел (Endpoint)	Популация	Exemestane Събития /N (%)	Tamoxifen Събития /N (%)	Коефициент на риска (Hazard Ratio) (95% CI)	p-стойност*
Свободен от болест период^a (Disease-free survival^a)					
	Всички пациенти	213 /2352 (9.1%)	306 /2372 (12.9%)	0.69 (0.58-0.82)	0.00003
	ER+ пациенти	164 /2008 (8.2%)	248 /2011 (12.3%)	0.65 (0.53-0.79)	0.00001
Рак на контралатералната гърда					
	Всички пациенти	8 /2352 (0.3%)	25 /2372 (1.1%)	0.32 (0.15-0.72)	0.00340
	ER+ пациенти	5 /2008 (0.3%)	23 /2011 (1.1%)	0.22 (0.08-0.57)	0.00069
Преживяемост без прояви на карцином на гърдата^b (Breast cancer free survival^b)					
	Всички пациенти	171 /2352 (7.3%)	262 /2372 (11.0%)	0.65 (0.54-0.79)	<0.00001
	ER+ пациенти	128 /2008 (6.4%)	215 /2011 (10.7%)	0.58 (0.47-0.73)	<0.00001
Преживяемост без прояви на далечен рецидив^c (Distant recurrence free survival^c)					
	Всички пациенти	142 /2352 (6.0%)	204 /2372 (8.6%)	0.70 (0.56-0.86)	0.00083
	ER+ пациенти	107 /2008 (5.3%)	163 /2011 (8.1%)	0.65 (0.51-0.83)	0.00048
Обща преживяемост^d (Overall survival^d)					
	Всички пациенти	116 /2352 (4.9%)	137 /2372 (5.8%)	0.86 (0.67-1.10)	0.22962
	ER+ пациенти	90 /2008 (4.5%)	104 /2011 (5.2%)	0.87 (0.66-1.16)	0.33671

* Log-rank тест; ER+ пациенти = естроген-рецептор позитивни пациенти;

^a Свободният от болест период (disease-free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, рак на колатералната гърда, или смърт от каквато и да е причина;

^b Преживяемостта без прояви на карцином на гърдата (breast cancer free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, рак на колатералната гърда, или смърт от рак на гърдата;

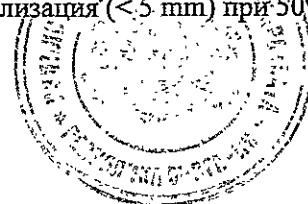
^c Преживяемостта без прояви на далечен рецидив (distant recurrence free survival) се определя според първата поява на отложен рецидив или смърт от рак на гърдата;

^d Общата преживяемост (overall survival) се определя според смъртта от каквато и да е причина.

Не е възможно да се посочи дали разликите в свободния от болест период ще се превърнат в предимство по отношение на общата преживяемост за exemestane.

Предварителните резултати от подпроучване, оценяващо костните промени, е показало, че при жени, лекувани в продължение на 1 година с Aromasin след 2 до 3 години лечение с tamoxifen, е настъпило умерено намаление на костната минерална плътност. В основното проучване на 30-ия месец от лечението честотата на фрактурите не е била статистически различна при пациенти, лекувани с Aromasin и tamoxifen (съответно 3.8% и 2.7%).

Предварителните резултати от подпроучване върху ендометриума показват, че след двугодишно лечение е настъпило средно намаление на дебелината на ендометриума с 28.6% ($n=52$) при пациентите, лекувани с Aromasin, в сравнение с увеличение на същата от 5.3% ($n=51$) при пациенти, лекувани с tamoxifen. Задебеляването на ендометриума, докладвано в началото на проучването, е претърпяло обратно развитие за нормализация (< 5 mm) при 50% от пациентите, лекувани с Aromasin.



Лечение на напреднал карцином на гърдата

В рандомизирано, наблюдавано от независима експертна комисия, контролирано клинично проучване Aromasin в дневна доза от 25 mg е показал статистически значимо удължаване на преживяемостта, времето до настъпване на прогресия (time to progression, TTP), времето до неуспех на лечението (time to treatment failure, TTF) в сравнение със стандартно хормонално лечение с megestrol acetate при жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата, който е прогресирал след или по време на лечение с tamoxifen като адювантна терапия или като лечение от първа линия при напреднало заболяване.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение на Aromasin таблетки еxemestane се абсорбира бързо. Фракцията от дозата, абсорбирана от стомашно-чревния тракт, е висока. Абсолютната бионаличност при човек е неизвестна, въпреки че се очаква да бъде ограничена от изразен ефект на първо преминаване през черния дроб. Подобен ефект е довел до абсолютна бионаличност от 5% при плъхове и кучета. След еднократна доза от 25 mg максималните плазмени концентрации от 18 ng/mL се достигат след 2 часа. Приемът по време на хранене повишава бионаличността с 40%.

Разпределение:

Обемът на разпределение на еxemestane, без корекция за пероралната бионаличност, е около 20 000 l. Кинетиката е линейна и терминалното време на полуживот е 24 часа. Свързването с плазмените протеини е 90% и е независимо от концентрацията. Еxemestane и неговите метаболити не се свързват с еритроцитите.

Еxemestane не кумулира по неочакван начин след многократно дозиране.

Метаболизъм и екскреция:

Еxemestane се метаболизира чрез окисление на метиленовата група на 6-та позиция от CYP 3A4 изоензима и/или редукция на 17-кетогрупата от алдокеторедуктазата, последвани от конюгиране. Клирънсът на еxemestane е около 500 l/h без корекция за пероралната бионаличност.

Метаболитите са неактивни или инхибирането на ароматазата е по-слабо от това на изходното съединение.

Количеството, което се екскретира непроменено в урината е 1% от дозата. В урината и изпражненията за една седмица се елиминират еднакви количества (40%) ¹⁴C-белязан еxemestane.

Специфични популации

Възраст: Не е наблюдавана сигнификантна корелация между системната експозиция на Aromasin и възрастта на индивидите.

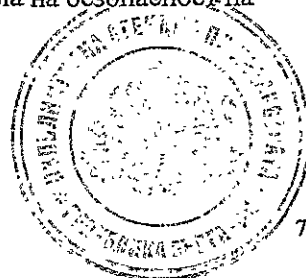
Бъбречна недостатъчност: При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{cr} < 30$ ml/min) системната експозиция към еxemestane е била 2 пъти по-висока, отколкото при здрави доброволци.

Предвид профила на безопасност на еxemestane не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Чернодробна недостатъчност:

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане експозицията на еxemestane е 2-3 пъти по-висока, отколкото при здрави доброволци. Предвид профила на безопасност на еxemestane не се счита за необходимо коригиране на дозата.

5.3. Предклинични данни за безопасност



Токсикологични изпитвания: Данните в проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета могат най-общо да бъдат отдадени на фармакологичната активност на exemestane, като ефекти върху репродуктивни и аксесорни органи. Други токсикологични ефекти (върху черния дроб, бъбрека или централната нервна система) са били наблюдавани само при експозиция, преценена като достатъчно надхвърляща максималната експозиция при човек и показваща несъществено значение за клиничната практика.

Мутагенност: Exemestane не е бил генотоксичен при бактерии (тест на Ames), при V79 клетки от китайски хамстер, при хепатоцити от плъх или при миша микронуклеарна проба. Въпреки че exemestane се е оказал кластогенен при лимфоцити *in vitro*, той не е бил кластогенен при две *in vivo* проучвания.

Репродуктивна токсикология: Exemestane е бил ембриотоксичен за плъхове и зайци при нива на системна експозиция сходни с тези, получени при хора след прилагане на доза 25 mg/ден. Не е имало данни за тератогенност.

Карциногенност: В двугодишно проучване за карциногенност при женски плъхове не е била наблюдавана свързана с лечението поява на тумори. При мъжки плъхове проучването е приключило на 92-та седмица поради ранна смърт от хронична нефропатия. В двугодишно проучване за карциногенност при мишки е било наблюдавано повишаване на честотата на чернодробни неоплазми в двата пола при средните и високите дози (150 и 450 mg/kg/ден). Счита се, че тези резултати са свързани с индукцията на чернодробните микрозомни ензими – ефект, наблюдаван при мишки, но не и в клинични проучвания. При прилагане на високата доза (450 mg/kg/ден) се отбелязва нарастване на честотата на аденомите на бъбречните тубули при мишки от мъжки пол. Тази промяна се счита за видово- и полово-специфична и е настъпвала при доза, която съответства на 63 пъти по-голяма експозиция от тази, която настъпва в терапевтични дози при човека. Нито един от тези наблюдавани ефекти не се счита за клинично съответстващ на лечението на пациенти с exemestane.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката: Silica colloidal hydrated; crospovidone; hypromellose; magnesium stearate; mannitol; microcrystalline cellulose; sodium starch glycollate (A); polysorbate 80;

Захарна обвивка: hypromellose; polyvinyl alcohol; simethicone; macrogol 6000; sucrose; magnesium carbonate, light; titanium dioxide; methyl-p-hydroxybenzoate (E218);

Гланцираща смес: cetyl esters wax; talc; carnauba wax;

Състав на мастилото за надписите: Shellac; ethyl alcohol; iron oxides (E 172) и titanium oxide (E 171).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

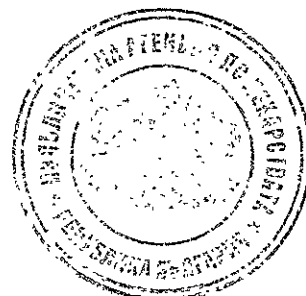
3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

30 таблетки в блистери ((Aluminium-PVDC/PVC-PVDC).



6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51,
Avenue J.F. Kennedy, L-1855 Luxembourg,
G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20000458

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

03.08.2000

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

